



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

**„Sztynność tętnic u chorych  
ze zwężeniem zastawki aortalnej serca”**

lek. Anna Hulok

**Promotor:** dr hab. n. med. Joanna Jaroch, prof. UMW

Wrocław, 2023

Składam szczególne podziękowania  
**Pani dr hab. n. med. Joannie Jaroch prof. UMW**  
za inspirację, nieocenioną pomoc i wsparcie oraz niezmierną życzliwość  
przy realizacji niniejszej pracy

Ponadto serdecznie dziękuję również  
**Pani prof. dr hab. n. med. Krystynie Łoboz – Grudziń**  
za przychylność i motywację do pracy naukowej

*mojej Rodzinie,  
a szczególnie Alicji i Piotrowi pracę tę dedykuję*

## SPIS TREŚCI

<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>13</b>
1.1. Zwężenie zastawki aortalnej serca .....	13
1.1.1. Wprowadzenie i epidemiologia .....	13
1.1.2. Etiologia.....	15
1.1.3. Diagnostyka .....	17
1.1.4. Klasyfikacja .....	20
1.1.5. Leczenie.....	24
1.2. Sztywność tętnic.....	26
1.2.1. Patomorfologia i patofizjologia .....	26
1.2.2. Rodzaje sztywności tętnic.....	31
1.2.2.1. Sztywność tętnic systemowa (centralna).....	31
1.2.2.2. Sztywność tętnic regionalna.....	32
1.2.2.3. Sztywność tętnic lokalna.....	33
1.3. Arteriosclerosis vs atherosclerosis vs aortic stenosis.....	35
1.4. Zwężenie zastawki aortalnej a sztywność tętnic .....	37
<b>2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ. CELE PRACY</b> .....	<b>39</b>
2.1. Uzasadnienie podjęcia badań .....	39
2.2. Cele pracy.....	40
<b>3. MATERIAŁ I METODY</b> .....	<b>41</b>
3.1. Materiał .....	41
3.1.1. Grupa badana (B).....	41
3.1.2. Grupa kontrolna (K) .....	42
3.1.3. Grupa zdrowa (Z) .....	42
3.1.4. Kryteria wyłączenia z udziału w badaniu .....	42
3.2. Metody .....	42
3.2.1. Badanie podmiotowe .....	42
3.2.2. Badanie przedmiotowe .....	43

3.2.3.	Badania biochemiczne .....	43
3.2.4.	Badanie echokardiograficzne.....	44
3.2.5.	Badanie wskaźników sztywności tętnic.....	46
3.3.	Analiza statystyczna .....	49
<b>4.</b>	<b>WYNIKI.....</b>	<b>51</b>
4.1.	Charakterystyka kliniczna .....	51
4.1.1.	Charakterystyka kliniczna grupy badanej.....	51
4.1.2.	Charakterystyka kliniczna grupy kontrolnej i zdrowej.....	53
4.2.	Charakterystyka parametrów biochemicznych.....	55
4.2.1.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy badanej, kontrolnej i zdrowej.....	55
4.2.1.1.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy badanej.....	55
4.2.1.2.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy kontrolnej.....	56
4.2.1.3.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy zdrowej. ....	56
4.2.1.4.	Porównanie parametrów biochemicznych u pacjentów z grupy badanej, kontrolnej i zdrowej. ....	57
4.2.2.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej .....	58
4.2.2.1.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej .....	58
4.2.2.2.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej .....	59
4.2.2.3.	Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej .....	59
4.2.2.4.	Porównanie parametrów biochemicznych pomiędzy analizowanymi grupami z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej.....	60
4.3.	Charakterystyka echokardiograficzna .....	61
4.3.1.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy badanej, kontrolnej i zdrowej .....	61
4.3.1.1.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy badanej .....	61
4.3.1.2.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy kontrolnej .....	62
4.3.1.3.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy zdrowej.....	62
4.3.1.4.	Porównanie podstawowych parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami badaną, kontrolną i zdrową.....	63
4.3.2.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej.....	64

4.3.2.1.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej .....	64
4.3.2.2.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej .....	65
4.3.2.3.	Charakterystyka echokardiograficzna grupy z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej .....	66
4.3.2.4.	Porównanie parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej.....	68
4.4.	Sztywność tętnic w grupie badanej, kontrolnej i zdrowej .....	70
4.4.1.	Sztywność tętnic w grupie badanej vs w grupie zdrowej .....	70
4.4.2.	Sztywność tętnic w grupie badanej vs w grupie kontrolnej.....	72
4.4.3.	Sztywność tętnic w grupie kontrolnej vs w grupie zdrowej .....	74
4.4.4.	Sztywność tętnic u pacjentów w grupie z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej.....	76
4.4.5.	Porównanie poszczególnych wskaźników lokalnej sztywności tętnic pomiędzy wszystkimi grupami pacjentów.....	77
4.4.5.1.	Wskaźnik sztywności tętnic $\beta$ (beta).....	77
4.4.5.2.	Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$ .....	78
4.4.5.3.	Wskaźnik Petersona Ep.....	79
4.4.5.4.	Wskaźnik podatności naczyń AC.....	81
4.4.5.5.	Wskaźnik wzmocnienia AI .....	82
4.5.	Zależności pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej .....	83
4.5.1.	Wskaźnik sztywności tętnic $\beta$ (beta) .....	83
4.5.2.	Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$ .....	84
4.5.3.	Wskaźnik Petersona Ep .....	86
4.5.4.	Wskaźnik podatności naczyń AC .....	87
4.5.5.	Wskaźnik wzmocnienia AI.....	89
4.6.	Zależności pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej .....	90
4.6.1.	Wskaźnik sztywności tętnic $\beta$ (beta).....	90
4.6.2.	Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$ .....	93
4.6.3.	Wskaźnik Petersona Ep .....	96
4.6.4.	Wskaźnik podatności naczyń AC .....	98

4.6.5.	Wskaźnik wzmocnienia AI.....	102
4.7.	Porównanie wskaźników sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od występowania chorób towarzyszących.....	105
4.7.1.	Cukrzyca.....	105
4.7.2.	Nadciśnienie tętnicze.....	107
4.7.3.	Choroba wieńcowa .....	110
4.7.4.	Przewlekła choroba nerek.....	114
4.8.	Różnice płci w zakresie wskaźników sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	118
4.8.1.	Sztywność tętnic w zależności od płci w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej .....	118
4.8.2.	Sztywność tętnic w zależności od płci w grupie bez zwężenia zastawki aortalnej .....	121
4.9.	Czynniki wpływające na sztywność tętnic w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	122
4.9.1.	Wskaźnik sztywności tętnic $\beta$ (beta).....	123
4.9.2.	Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$ .....	124
4.9.3.	Wskaźnik Petersona $E_p$ .....	124
4.9.4.	Wskaźnik podatności naczyń AC .....	124
4.9.5.	Wskaźnik wzmocnienia AI.....	124
<b>5.</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>125</b>
5.1.	Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest większa niż u osób zdrowych .....	125
5.2.	Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest mniejsza niż u pacjentów bez tej wady zastawkowej, z obecnymi czynnikami ryzyka s-n i/lub rozpoznanymi chorobami sercowo-naczyniowymi.....	126
5.3.	Zależności pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.....	131
5.4.	Czynnikami wpływającymi na sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej są wiek, parametry ciśnienia tętniczego i funkcji nerek.....	135
5.5.	Zależności pomiędzy sztywnością tętnic a parametrami echokardiograficznymi przebudowy lewej komory u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	140

5.6.	Choroby towarzyszące wpływające na sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	148
5.7.	Istnieją różnice płci w nasileniu sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. .....	151
<b>6.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>156</b>
<b>7.</b>	<b>OGRANICZENIA PRACY .....</b>	<b>157</b>
<b>8.</b>	<b>ZALETY PRACY .....</b>	<b>158</b>
<b>9.</b>	<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>159</b>
<b>10.</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>163</b>
<b>11.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>167</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>186</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>188</b>



## WYKAZ SKRÓTÓW

- $\beta$  (beta) – *stiffness parameter*/ wskaźnik sztywności  $\beta$
- AAD *ascending aortic dilatation*/ poszerzenie aorty wstępującej
- AC – *arterial compliance*/ wskaźnik podatności naczyń
- AD – *aortic distensibility*/ rozszerzalność aorty
- AI, AIx – *augmentation index*/ wskaźnik wzmocnienia
- Ao-op – opuszka aorty wstępującej
- Ao-tub – część tubularna aorty wstępującej
- aPWV – *aortic pulse wave velocity*/ aortalna prędkość fali tętna
- AR – *aortic regurgitation* / niedomykalność aortalna
- ARIC – *Atherosclerosis Risk In Communities* - nazwa własna badania
- AS – *aortic stenosis*/ stenoza aortalna, zwężenie zastawki aortalnej
- ASE – *American Society of Echocardiography*/ Amerykańskie Towarzystwo Echokardiografii
- AVA – *aortic valve area*/ pole powierzchni ujścia zastawki aortalnej
- AVATAR Trial – nazwa własna badania
- AVR – *aortic valve replacement*/ wymiana zastawki aortalnej
- B- grupa badana
- BAV – *bicuspid aortic valve*/ dwupłatkowa zastawka aortalna
- BMI – *body mass index*/ indeks masy ciała
- BNP – *B- type natriuretic peptide*/ mózgowy peptyd natriuretyczny typu B
- ba-PWV – *brachial-ankle pulse wave velocity*/ ramiennie-kostkowa prędkość fali tętna
- C – *compliance*/ podatność
- CAD - *coronary artery disease*/ choroba wieńcowa
- CAVI – *cardio-ankle vascular index*/ sercowo-kostkowy wskaźnik naczyniowy
- CCT – *cardiac computed tomography*/ tomografia komputerowa serca
- cf-PWV – *carotid-femoral pulse wave velocity*/ szyjno- udowa prędkość fali tętna
- CKD - *chronic kidney disease*/ przewlekła choroba nerek
- CVD – *cardio-vascular diseases*/ choroby układu sercowo-naczyniowego
- D- *distensibility*/ rozszerzalność
- DBP - *diastolic blood pressure*/ rozkurczone ciśnienie tętnicze
- DM – *diabetes mellitus*/ cukrzyca

DSE – *dobutamine stress echocardiography*/ echokardiograficzna obciążeniowa próba dobutaminowa

DVI – *Doppler velocity index*/ wskaźnik bezwymiarowy

E - maksymalna prędkość wczesnego napływu przez zastawkę mitralną

e' - wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego

EACVI – *European Association of Cardiovascular Imaging*/ Europejskie Stowarzyszenie Obrazowania Sercowo-Naczyniowego

eGFR – *estimated glomerular filtration rate*/ szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

Ep – *pressure-strain elasticity modulus*/ wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń

epsilon

ESC – *European Society of Cardiology*/ Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

ha-PWV – *heart-ankle pulse wave velocity*/ sercowo-kostkowa prędkość fali tętna

hf-PWV – *heart-femoral pulse wave velocity*/ sercowo-udowa prędkość fali tętna

HDL-C - *high-density lipoprotein cholesterol*/ cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości;

HF - *heart failure*/ niewydolność serca

HFmrEF – *heart failure with mildly reduced ejection fraction*/ niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

HFpEF – *heart failure with preserved ejection fraction*/ niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

HFrrEF – *heart failure with reduced ejection fraction*/ niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

HT – *Heart Team*/ kardiogrupa

IMT – *intima media thickness*/ kompleks błona wewnętrzna – błona środkowa

IVSDd – *intraventricular septum diastolic diameter*/ wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej

K- grupa kontrolna

LA – *left atrium*/ lewy przedsionek

LDL – *low density lipoprotein*/ lipoproteiny o małej gęstości

LDL-C - *low-density lipoprotein cholesterol*/ cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

LFLG – *low-flow low-gradient*/ niskoprzepływowa, niskogradientowa

LV – *left ventricle*/ lewa komora

LVEDd – *left ventricle end-diastolic diameter*/ wymiar końcoworozkurczowy lewej komory

LVEDV - *left ventricle end-diastolic volume*/ objętość końcoworozkurczowa lewej komory

LVESV - *left ventricle end-systolic volume*/ objętość końcowoskurczowa lewej komory  
LVEF – *left ventricle ejection fraction*/ wartość frakcji wyrzutowej lewej komory  
LVM – *left ventricle mass*/ masa lewej komory  
LVMi – *left ventricle mass index*/ indeks masy lewej komory  
LVOT – *left ventricular outflow tract*/ droga odpływu lewej komory  
MAP - *mean arterial pressure*/ średnie ciśnienie tętnicze  
met. - metoda  
MPG – *mean pressure gradient*/ średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną  
MRI – *magnetic resonance imaging*/ rezonans magnetyczny  
NO – *nitric oxide* / tlenek azotu  
NT-proBNP – N-końcowy fragment mózgowego propeptydu natriuretycznego typu B  
NYHA – *New York Heart Association* – nazwa własna  
PPG – *peak pressure gradient*/ maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną  
PP – *pulse pressure*/ ciśnienie tętna  
PWA – *pulse wave analysis*/ analiza fali tętna  
PWV – *pulse wave velocity*/ prędkość fali tętna  
PWV $\beta$  - *one point pulse wave velocity*/ lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna  
RAA – renina angiotensyna- aldosteron  
s-n – sercowo-naczyniowe  
SAC – *systemic arterial compliance*/ systemowa podatność tętnic  
SAP – *systolic aortic pressure*/ ciśnienie skurczowe w aorcie  
SAVR – *surgery aortic valve replacement*/ chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej  
SBP – *systolic blood pressure*/ skurczowe ciśnienie tętnicze  
SV – *stroke volume*/ objętość wyrzutowa krwi  
SVI – *stroke volume index*/ wskaźnik objętości wyrzutowej  
sz.t. – sztywność tętnic  
TAV – *tricuspid aortic valve*/ trójpłatkowa zastawka aortalna  
TAVI – *transcatheter aortic valve implantation*/ przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej  
TC- *total cholesterol*/ cholesterol całkowity  
TG – *triglyceride*/ triglicerydy  
V- *volume*/ objętość  
v max – *maximum velocity*/ szczytowa prędkość przepływu

VAC – *ventricular-arterial coupling*/ sprzężenie komorowo-tętnicze

VICs – *valve interstitial cells*/ komórki śródmiąższowe zastawek

VSMCs – *vascular smooth muscle cells*/ komórki mięśni gładkich naczyń

VTI – *velocity time integral*/ całka prędkości w czasie

Z - grupa zdrowa

Z<sub>VA</sub>– *valvulo- arterial impedance*/ impedancja zastawkowo- tętnicza

# 1. WSTĘP

## 1.1. Zwężenie zastawki aortalnej serca

### 1.1.1. Wprowadzenie i epidemiologia

Zwężenie zastawki aortalnej (ang. *aortic stenosis*, AS) to najczęstsza nabyta wada zastawkowa serca. W krajach rozwiniętych pozostaje jedną z trzech najbardziej rozpowszechnionych chorób układu sercowo-naczyniowego, po chorobie wieńcowej i nadciśnieniu tętniczym [1]. Najczęstszą postacią wady jest choroba degeneracyjna zastawki, związana z jej wapnieniem, postępująca stopniowo przez wiele lat i głównie dotycząca osób starszych. Częstość występowania wady wzrasta z wiekiem, wahając się od ok. 0,2% w grupie wiekowej 50-59 lat, do ok. 9,8% w grupie osób w wieku 80-89 lat [2]. Pomimo tego, że choroba diagnozowana jest najczęściej u osób w wieku podeszłym, dotyczy szerokiej grupy populacji młodszej, u której procesy patofizjologiczne leżące u podłoża wady, postępują w sposób ciągły, choć bezobjawowy, przez wiele lat. Konsekwencją tego jest fakt bardzo częstego wykrycia wady już w momencie jej istotnego zaawansowania. U chorych bez jawnych klinicznie objawów ryzyko zgonu z powodu wady aortalnej jest niewielkie. Przeżycie u bezobjawowych pacjentów z wadą, poddanych regularnej kontroli wg strategii czujnego wyczekiwania (ang. „*watchful waiting*”) jest porównywalne do odpowiedniej pod względem wieku i płci grupy kontrolnej [3], jednak w momencie rozwinięcia objawów rokowanie u tych chorych znacząco się pogarsza i ryzyko zgonu rośnie gwałtownie [4]. Wówczas AS staje się jedną z głównych przyczyn nasilonej chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej (s-n), odpowiada za istotne pogorszenie jakości życia, a przy braku odpowiedniego leczenia zabiegowego wiąże się ze złym rokowaniem (u chorych z objawową ciężką AS obserwuje się 3-letnie przeżycie na poziomie niespełna 25%) [5].

Istota najczęstszej postaci wady, tj. choroby zwyrodnieniowej zastawki, zawiera się w stopniowym wapnieniu jej płatków, co skutkuje narastającym ograniczeniem ich mobilności, a w konsekwencji doprowadza do powstania istotnej przeszkody w drodze odpływu z lewej komory i ograniczenia wypływu krwi do aorty oraz na obwód układu sercowo-naczyniowego.

Do spektrum objawów AS należą: dławica piersiowa, omdlenia, komorowe zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca. U pacjentów z AS, u których doszło do rozwoju objawów dławicy piersiowej obserwuje się przeżycie 5-letnie, przy omdleniach – 3-letnie, a przy

rozwoju objawów niewydolności serca, będących najbardziej niekorzystnymi prognostycznie, przeżycie wynosi jedynie 2 lata [6].

Aktualnie jedynym sposobem leczenia w ciężkiej AS, które poprawia rokowanie i objawy, pozostaje wymiana zastawki aortalnej [7]. Biorąc pod uwagę nieuchronny trend w kierunku starzenia się populacji, wiadomym jest, że problem narastającej ilości pacjentów z AS będzie jednym z dominujących we współczesnej kardiologii. Ponieważ wystąpienie objawów wady wiąże się ze skróceniem oczekiwanej długości życia, właściwa i wczesna diagnoza staje się krytycznie ważna [8]. W postępowaniu z pacjentami z AS kluczowym jest dokładne zdiagnozowanie stopnia ciężkości wady i ustalenie właściwego czasu skierowania do interwencji chirurgicznej [5]. To właśnie na tym w dużej mierze, jak również na optymalizacji leczenia zabiegowego wady, skupiają się obecnie główne dążenia kardiologów i kardiochirurgów w zakresie opieki nad pacjentami z AS.

Niemniej jednak, już w 1997 r. Catherine Otto i wsp. wskazali na szybką progresję wady i niekorzystny przebieg u części chorych z bezobjawową AS [9], dlatego stale podnosi się kwestię wczesnego planowego leczenia chirurgicznego [10]. W tym miejscu konieczne jest przytoczenie wyników badania „AVATAR Trial” [11], które podejmuje temat wczesnej strategii inwazyjnej u chorych z ciężką bezobjawową AS, a które zostało opublikowane na łamach „Circulation” w marcu 2022 r. i w związku z tym zaprezentowane wyniki nie zdążyły jeszcze wpłynąć na najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) dotyczące postępowania w zastawkowych wadach serca z 2021 roku. Do tej pory, zgodnie z tymi wytycznymi, miejsce na interwencję i wymianę zastawki u chorych z potwierdzoną ciężką AS i zachowaną frakcją wyrzutu lewej komory, było tylko dla pacjentów z objawami klinicznymi wady lub spełnionymi dodatkowymi kryteriami, do których należą objawy indukowane w czasie próby wysiłkowej - zalecenie I klasy, lub - w klasie zaleceń IIa - stwierdzony w czasie próby wysiłkowej spadek skurczowego ciśnienia tętniczego  $> 20$  mmHg, albo gdy ryzyko zabiegowe jest małe a stwierdza się: bardzo ciężkie zwężenie zastawki (z gradientem średnim przepływu przez zastawkę  $\geq 60$  mmHg, prędkością maksymalną  $\geq 5$  m/s), nasilone zwapnienia zastawki ocenione w tomografii komputerowej i szybką progresję wady o  $\geq 0,3$  m/s/rok lub znacznie zwiększone stężenie peptydu natriuretycznego typu B - BNP ( $>3$ -krotności normy) bez innej przyczyny [12]. W badaniu AVATAR wykazano, że wczesna chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (ang. *surgical aortic valve replacement*, SAVR) u bezobjawowych chorych z ciężką AS zmniejsza ryzyko pierwszorzędownego punktu końcowego, na który składały się zgony z

jakiegokolwiek przyczyny, ostry zawał serca, udar mózgu czy nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności serca, w porównaniu z postępowaniem konserwatywnym, tj. leczeniem zachowawczym (do chwili wystąpienia objawów) [11]. To randomizowane badanie najpewniej będzie stanowić wsparcie dla wczesnej strategii inwazyjnej dla SAVR, u pacjentów z ciężką AS, niezależnie od obecności objawów wady [11]. Aktualnie toczy się szereg badań klinicznych oceniających tę wczesną strategię, w tym również uwzględniających wymianę zastawki metodą przezskórną TAVI (ang. *transcatheter aortic valve implantation*), np. badania DANAVR, EASY-AS, EARLY-TAVR, EXPAND I i inne [13]. Stale poszukuje się też predyktorów, które umożliwiłyby identyfikację bezobjawowych chorych mogących odnieść korzyść z wcześniejszej wymiany zastawki.

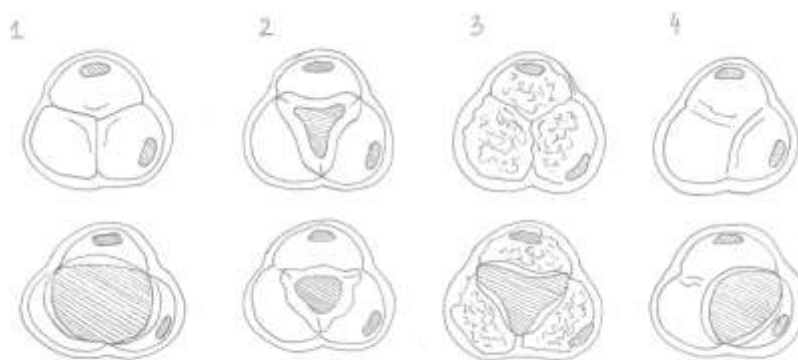
### **1.1.2. Etiologia**

Czynniki predysponujące do rozwoju AS mogą mieć podłoże wrodzone lub nabyte. Czynniki dziedziczne przyczyniają się do rozwoju wady wrodzonej, jaką jest dwupłatkowa zastawka aortalna, która ulega procesom degeneracyjnym w dużo większym odsetku i znacznie szybciej (tj. u osób młodszych) niż w przypadku prawidłowej zastawki trójpłatkowej. Pomimo tego, że częstość występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej u dzieci wynosi tylko ok. 0,5-1%, to stanowi ona prawie połowę zastawek aortalnych usuwanych chirurgicznie z powodu wapniejącej AS [14].

Wśród czynników odpowiadających za rozwój wady nabytej wymienia się zmiany pozapalne, inicjujące procesy immunologiczne w chorobie reumatycznej, która spotykana jest nadal w krajach rozwijających się (jednak wśród społeczeństw zachodnich stanowi już niewielki odsetek chorych ze względu na szeroki dostęp do opieki zdrowotnej i odpowiednio zastosowane leczenie) oraz zaburzenia gospodarki wapniowej w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek. Jednakże najczęstszym typem nabytej postaci AS pozostaje zwyrodnieniowe zwapnienie zastawki aortalnej [15].

Na rycinie nr 1. przedstawiono zmiany morfologiczne zastawki aortalnej powodujące ograniczenie ruchomości płatków i skutkujące zwężeniem zastawki w różnych mechanizmach.

### Rycina nr 1. Zmiany morfologiczne zastawki aortalnej



Rycina nr 1. Etiologia stenozy aortalnej: 1. morfologia prawidłowej zastawki trójpłatkowej; 2. zastawka zmieniona pozapalnie (reumatycznie); 3. zmiany degeneracyjne (wapniejące) zastawki; 4. zastawka dwupłatkowa (wrodzona). Rycina w modyfikacji własnej, zaadaptowana od C.Otto „Principles of Echocardiography” 2007.

Wiadomo, że proces degeneracyjny związany jest głównie z wtórnym wapnieniem płatków zastawki, ale nie jest to tylko proste i bierne odkładanie się złogów wapnia na ich powierzchni, jak kiedyś sądzono. Istnieją przekonujące dane histopatologiczne i kliniczne sugerujące, że degeneracyjna wada zastawki jest w rzeczywistości wynikiem aktywnego i wieloczynnikowego procesu, obejmującego m.in. odkładanie lipoprotein, przewlekłe zapalenie, transformację osteoblastyczną komórek śródmiąższowych zastawki, jak również aktywne wapnienie płatków [16, 17]. Uwzględniając powyższe, można zauważyć pewną zbieżność z procesami patofizjologicznymi biorącymi udział w powstawaniu zmian miażdżycowych. Zarówno rozwój wapniejącej, degeneracyjnej stenozy aortalnej jak i miażdżycy wykazują zasadnicze podobieństwa histopatologiczne w początkowej fazie choroby [18, 19].

Anatomicznie zastawka aortalna zbudowana jest z trzech półksiężycowatych płatków zakotwiczonych do pierścienia włóknistego (łac. *anulus fibrosus*). Każdy z płatków ma trójwarstwową strukturę warunkującą biomechaniczne właściwości zastawki aortalnej [20] Środkową warstwę stanowi najgrubsza warstwa gąbczasta (łac. *lamina spongiosa*), z luźno ułożonymi włóknami kolagenu oraz dużą ilością proteoglikanów; od strony komorowej położona jest warstwa komorowa (łac. *lamina ventricularis*) złożona głównie z włókien elastynowych ułożonych promieniście; a od strony aorty – warstwa włóknista (łac. *lamina fibrosa*), łącząca się z pierścieniem włóknistym zastawki, zbudowana głównie z obwodowo, równoległe i podłużnie przebiegających włókien kolagenowych; w skład każdej z warstw



wchodzi też część komórkowa, np. komórki śródmiąższowe zastawki (ang. *valve interstitial cells*, VICs), czy komórki mięśni gładkich. Po obu stronach zrębu, zarówno od strony komorowej, jak i aorty płatki zastawki pokryte są komórkami śródbłonka zapewniającymi odpowiednie warunki reologiczne dla krążącej krwi.

Proces degeneracyjny dotyczący zastawki aortalnej najczęściej zapoczątkowany jest mikrourazami doprowadzającymi do naruszenia integralnej bariery, jaką jest endotelium. Takie uszkodzenie śródbłonka spowodowane stresem mechanicznym prowadzi do odkładania złogów lipidów i naciekania tkanki podśródbłonkowej [21] przez komórki zapalne. Stanowi to zwykle początek szerokiej kaskady reakcji, będących podstawą do inicjacji procesów prozapalnych (m.in. produkcji wielu cytokin) i immunologicznych. Jako przykład można wymienić wychwyty utlenionych lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL) przez monocyty, co prowadzi do powstania komórek piankowatych, odgrywających też kluczową rolę w rozwoju miażdżycy [22]. Ważną cechą zwapniałych zastawek jest nadmierna produkcja i dezorganizacja włókien kolagenowych. Zwłóknienie zwiększa sztywność zastawki i może odgrywać znaczącą rolę w promowaniu procesów mineralizacji [23]. Kolagen produkowany przez VICs służy jako rusztowanie, na którym rozpoczyna się nukleacja wapnia i fosforu [24]. Badanie usuniętych chirurgicznie, zwapniałych zastawek aortalnych ujawnia właśnie dwie cechy, tj. zwłóknienie i zwapnienie, które istotnie zmieniają właściwości biomechaniczne płatków zastawki [23], ograniczając ich mobilność.

### **1.1.3. Diagnostyka**

W diagnostyce AS, nadal niezbędnym i pierwszym krokiem powinno pozostawać badanie fizykalne, niezależnie od rozwoju i postępu metod diagnostycznych, w tym zaawansowanych technik. W przypadku AS z odchyleniem od normy, głównym objawem jest szmer skurczowy, najgłośniejszy słyszalny w miejscu osłuchiwania zastawki aortalnej, tj. w drugiej przestrzeni międzyżebrowej po stronie prawej, który dość często promieniuje do szyi.

Kolejnymi podstawowymi badaniami diagnostycznymi są także zdjęcie rentgenowskie i zapis elektrokardiograficzny (EKG), który nadal jest ważnym narzędziem, wykorzystywanym nawet do oceny progностycznej pacjentów z AS. Typowe zmiany w zapisie EKG odpowiadające cechom przerostu lewej komory z towarzyszącymi dodatkowo charakterystycznymi zmianami odkształcenia krzywej EKG („ECG strain”) – w postaci  $\geq$  1mm wklęsłego i skośnego w dół obniżenia odcinka ST z asymetrycznymi odwróconymi załamkami T w odprowadzeniach lewobocznych, są swoistym markerem włóknienia

śródciennego mięśnia sercowego i niezależnym predyktorem zgonu z przyczyn s-n lub wymiany zastawki aortalnej czyli czynnikami niekorzystnego przebiegu klinicznego u chorych z AS [25].

Jednakże podstawowym i niezbędnym badaniem diagnostycznym, które nadal odgrywa decydującą rolę w rozpoznaniu AS, jest badanie echokardiograficzne z oceną doplerowską. Badanie USG poza potwierdzeniem rozpoznania i ustaleniem stopnia zaawansowania AS, dostarcza informacji o nasileniu zwapnień zastawki, a także o funkcji lewej komory (ang. *left ventricle*, LV) i grubości jej ścian, wykrywa inne wady zastawkowe i patologie w zakresie aorty, dostarcza informacji prognostycznych [12, 26–28]. Uzupełnieniem badania przezklatkowego jest ocena echokardiograficzna przezprzełykowa, przyczyniająca się do uzyskania dokładniejszych informacji o anatomii zastawki i korzenia aorty, co jest szczególnie przydatne w ocenie pacjentów przed zabiegami TAVI. W grupie badań echokardiograficznych wykorzystywanych w diagnostyce pacjentów z AS, znajduje się także dobutaminowa próba obciążeniowa (ang. *dobutamine stress echocardiography*, DSE) z niską dawką leku - przydatna w ocenie zaawansowania wady u pacjentów ze stenozą niskogradentową.

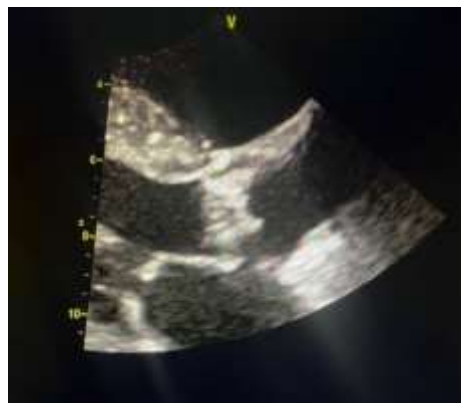
Rycina nr 2. przedstawia obraz echokardiograficzny degeneracyjnej, ateromatycznej zastawki aortalnej.

**Rycina nr 2.** Badanie echokardiograficzne; obraz degeneracyjnej, wapniejącej zastawki aortalnej (ciężka stenoza).

1.



2.



3.



4.



**Rycina nr 2.** 1. Zastawka aortalna trójplatkowa w projekcji naczyniowej 2. Zastawka w projekcji przymostkowej w osi długiej; 3. Projekcja koniuszkowa 5-jamowa; 4. Projekcja koniuszkowa 3-jamowa; Fotografie z badania echokardiograficznego obrazujące nasilone zwapnienia zastawki aortalnej; badania własne.

W ostatnich latach coraz większe znaczenie odgrywa również badanie tomografii komputerowej serca (ang. *cardiac computed tomography*, CCT). CCT dostarcza informacji o stopniu zwapnienia zastawki, a to pozostaje predyktorem progresji wady i rokowania w AS [3]. Dzięki obrazom z badania CCT możliwa jest bardzo dokładna ocena anatomii i wymiarów zastawki oraz korzenia aorty i dalszego jej przebiegu, ponadto ocena odejścia naczyń wieńcowych i anatomia tętnic obwodowych (będących drogą dostępu przy zabiegach przezskórnych), a także dokładna analiza samych zwapnień zastawki, ich nasilenia i rozmieszczenia. Ocena ilościowa zwapnień zastawki (oszacowana w pomiarze indeksu zwapnień mierzonego w jednostkach Agatstona w oparciu o badanie CCT) pozwala przewidywać progresję choroby i zdarzenia kliniczne [29], a w połączeniu z geometryczną oceną pola powierzchni ujścia zastawki przydatna jest, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ESC postępowania w chorobach zastawkowych serca z 2021 roku, w klasyfikacji stopnia ciężkości jej zwężenia u pacjentów ze stenozą niskogradentową, niskoprzepływową [12, 29, 30]. Poza tym, właśnie z uwagi na dostarczane informacje jest to badanie z wyboru w ocenie pacjentów przed kwalifikacją do zabiegu TAVI [12].

Z pozostałych badań diagnostycznych przydatnych u pacjentów z AS należy wymienić ocenę stężenia peptydów natriuretycznych (ang. *B-type natriuretic peptide*, BNP), które mają znaczenie diagnostyczne, są też jednymi z czynników umożliwiających ocenę progностyczną przeżycia bez objawów klinicznych oraz ustalenia rokowania w normo – i niskoprzepływowej ciężkiej AS [31, 32]. Kolejnym badaniem stosowanym w ocenie AS jest test wysiłkowy

służący weryfikacji objawów i stratyfikacji ryzyka u chorych asymptomatycznych. Rzadko wykorzystywane jest badanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) serca – dostarczające informacji głównie odnośnie włóknienia mięśnia sercowego jako jednego z następstw wady, będącego jednocześnie przyczyną dekompensacji LV w AS [12]. Powszechnie stosowana jest koronarografia, niezbędna w kwalifikacji pacjentów do wymiany zastawki, służąca ocenie nasilenia stopnia ewentualnej choroby wieńcowej i ustalenia dalszego postępowania.

#### 1.1.4. Klasyfikacja

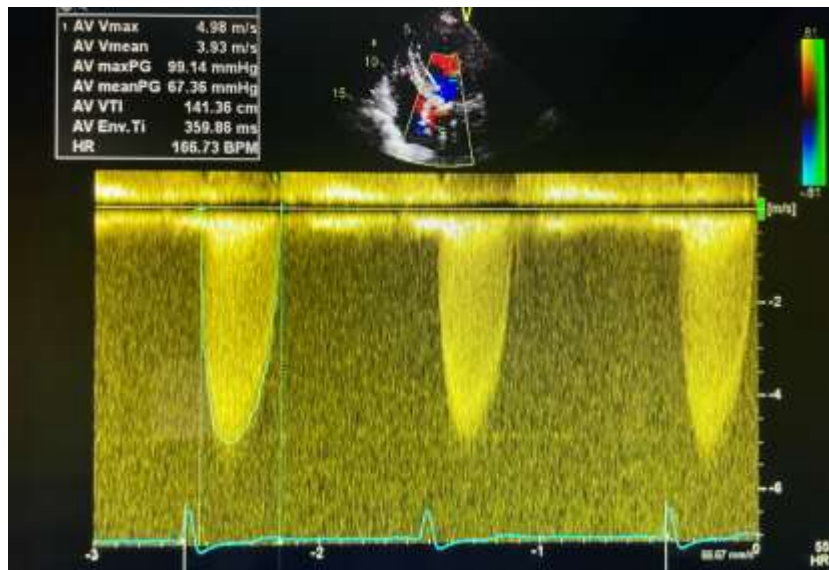
Zajęcie zastawki aortalnej to ciągle spektrum zmian, począwszy od zwapnienia zastawki bez jego hemodynamicznych następstw, aż do bardzo ciężkiego ograniczenia przepływu krwi przez zastawkę. Ocenę nasilenia choroby zastawki należy więc rozpatrywać w kontekście pewnego kontinuum. Niemniej jednak definicje stopnia zaawansowania AS muszą być przyjęte w sposób arbitralny [33]. Dlatego też istnieją parametry, dzięki którym możemy dokonać klasyfikacji hemodynamicznej wady do odpowiedniego stopnia jej nasilenia. W codziennej praktyce klinicznej do oceny stenozы zastawki aortalnej służy badanie echokardiograficzne, w dużej mierze z wykorzystaniem metod dopplerowskich. Do podstawowych parametrów AS należą:

1. szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę (ang. *maximum velocity*,  $v_{max}$ ), która jest maksymalną prędkością przepływającej krwi przez zastawkę w skurczu [8]; można ją zmierzyć za pomocą fali ciągłej ultrasonografii dopplerowskiej [8, 34];
2. średni gradient ciśnień przez zastawkę (ang. *mean pressure gradient*, MPG), który reprezentuje gradient ciśnienia pomiędzy lewą komorą i aortą w trakcie całego skurczu [8]; gradient ciśnień obliczany jest w oparciu o równanie Bernoulli`ego [35], jednak do klinicznego użytku stosuje się tak zwane równanie uproszczone tj.

$$\Delta p = 4 v^2,$$

gdzie  $\Delta p$  – to gradient ciśnień (mmHg), a  $v$  - to prędkość przepływu przez zastawkę (m/s); równanie to dobrze odzwierciedla maksymalny gradient ciśnień przez zastawkę (ang. *peak pressure gradient*, PPG); obrysowując krzywą prędkości przepływu przez zastawkę, z wykorzystaniem funkcji aparatów echokardiograficznych, uzyskuje się automatycznie takie parametry jak: całkę prędkości przepływu w czasie (ang. *velocity time integral*, VTI) i średni gradient ciśnienia przepływu przez zastawkę (MPG) [8, 33], co przedstawia rycina nr 3.

Rycina nr 3. Spektrum doplerowskie przepływu przez zastawkę aortalną



Rycina nr 3. Spektrum przepływu doplerowskie fali ciągłej ciężkiej stenozы aortalnej obrazujące pomiary maksymalnej prędkości przepływu przez zastawkę (AV Vmax); obrysowanie krzywej prędkości umożliwia automatyczne obliczenie przez aparat m.in. średniego gradientu cисnień przez zastawkę (MPG; AV meanPG), maksymalnego gradientu cисnień przez zastawkę (PPG; AV maxPG) i całki prędkości przepływu w czasie przez zastawkę (VTI; AV VTI); badania własne.

3. pole powierzchni ujścia zastawki (ang. *aortic valve area*, AVA), którego obliczenia dokonuje się na podstawie równania ciągłości, opierającego się na założeniu, że objętość wyrzutowa krwi (ang. *stroke volume*, SV) przemieszczająca się przez drogę odpływu lewej komory (ang. *left ventricle outflow tract*, LVOT) jest równa objętości krwi przemieszczającej się przez zastawkę aortalną [8], do jego obliczenia stosuje się wzór:

$$AVA = CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT} / VTI_{AV},$$

gdzie  $CSA_{LVOT}$  - to pole przekroju poprzecznego LVOT, oszacowane na podstawie pomiaru średnicy LVOT;  $VTI_{LVOT}$  - to całka prędkości przepływu w LVOT zarejestrowana falą pulsacyjną doplerowską; a  $VTI_{AV}$  - to całka prędkości przepływu przez zastawkę zarejestrowana falą ciągłą doplerowską [33].

To te trzy wymienione wyżej parametry, wg aktualnych europejskich zaleceń dotyczących echokardiograficznej oceny pacjentów z AS [12, 33], z których najpewniejszym jest pomiar MPG, dostarczają podstawowych informacji niezbędnych w klasyfikacji do odpowiedniego stopnia ciężkości wady. Chociaż AVA jest teoretycznie idealnym parametrem w ocenie ciężkości AS, to jego ocena ma wiele ograniczeń technicznych [12]. Dlatego też w sytuacjach wątpliwych, kiedy podejmuje się ważne decyzje kliniczne i w przypadkach rozbieżności oceny wady różnymi sposobami, należy uwzględniać dodatkowe parametry echokardiograficzne [12]. Spośród nich niezwykle ważnymi są m.in. SV, wskaźnik

bezwymiarowy (ang. *doppler velocity index*, DVI) [36], który jest parametrem niezależnym od ewentualnych błędów w pomiarach LVOT i może pomóc w oszacowaniu stopnia ciężkości wady wówczas, gdy inne parametry są niejednoznaczne (wartość  $<0,25$  sugeruje, że ciężka AS jest wysoce prawdopodobna [36]), nasilenie stopnia zwapnień zastawki, czynność LV, obecność przerostu LV, warunki przepływu przez zastawkę w sytuacji odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [33]. Kolejnym parametrem echokardiograficznym niejednokrotnie niezbędnym w ocenie AS, a szczególnie ważnym w przypadku współwystępowania dysfunkcji LV, jest wskaźnik objętości wyrzutowej (ang. *stroke volume index*, SVI); niski jest arbitralnie definiowany jest jako  $SVI \leq 35 \text{ mL/m}^2$  [37]; a ponieważ co najmniej dwa z trzech podstawowych parametrów wady, tj.  $v \text{ max}$  i MPG, zależne są od warunków przepływu przez zastawkę, to w pełnej i dokładnej ocenie wady, parametr ten należy uwzględnić; wg aktualnych wytycznych ESC, pozostaje to obowiązkowe i niezbędne w przypadku oceny pacjentów z AS niskoprzepływową, niskogradentową [12].

Aktualnie zwężenie zastawki aortalnej nie jest traktowane jako izolowana choroba zastawki, ale jako stan w równym stopniu wynikający także z odpowiedzi LV na zmiany hemodynamiczne związane z zastawką, jak i z warunków obciążenia następczego związanego z czynnikami naczyniowymi. Z tego też powodu, zgodnie z rekomendacjami echokardiograficznymi EACVI/ASE (ang. *European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography*), do parametrów wykorzystywanych w ocenie nasilenia stopnia ciężkości AS zaliczamy również m.in. impedancję zastawkowo-tętniczną (ang. *valvulo-arterial impedance*,  $Z_{VA}$ ) [33]. Jest to parametr określający sprzężenie komorowo-naczyniowe (ang. *ventricular-vascular coupling*). W ocenie nasilenia AS powinno wykorzystywać się też takie wskaźniki, które reprezentują połączone czynniki zastawkowe, jak i tętnicze, wpływające na utrudnienie wyrzutu krwi przez lewą komorę i w ten sposób odzwierciedlające jej całkowite obciążenie hemodynamiczne; właśnie takim wskaźnikiem jest  $Z_{VA}$  [38, 39].

Kalkulacja  $Z_{VA}$  opiera się o stosunek sumy skurczowego ciśnienia w aorcie (ang. *systolic aortic pressure*, SAP) i wartości *netto* przezzastawkowego gradientu ciśnień do SVI; w podejściu uproszczonym (stosowanym niejednokrotnie w badaniach) stosuje się SBP i średni przezzastawkowy gradient ciśnień (MPG):

$$Z_{VA} = \text{SBP} + \text{MPG} / \text{SVI} \text{ [38, 39].}$$

Wykazano, że wartość  $Z_{VA} > 5\text{mmHg/mL/m}^2$  świadczy o niekorzystnym rokowaniu u pacjentów z AS i dysfunkcją LV [5].

Na podstawie zintegrowanej oceny parametrów echokardiograficznych, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi ESC postępowania w zastawkowych wadach serca z 2021 roku, wyróżniamy cztery główne grupy AS [12]:

1. wysokogradientowa AS (z następującymi parametrami wady:  $\text{MPG} \geq 40\text{mmHg}$ ,  $v_{\text{max}} \geq 4\text{m/s}$ ,  $\text{AVA} \leq 1\text{cm}^2$  (lub  $\text{AVA index} \leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ ); ciężka AS jest wówczas prawdopodobna niezależnie od funkcji LV i warunków przepływu [12];
2. AS niskoprzepływowa, niskogradientowa (ang. *low-flow, low-gradient, LFLG*) z obniżoną frakcją wyrzutu LV (ang. *left ventricle ejection fraction, LVEF*) ( $\text{MPG} < 40\text{mmHg}$ ,  $\text{AVA} \leq 1\text{cm}^2$ ,  $\text{LVEF} < 50\%$ ,  $\text{SVI} \leq 35\text{mL/m}^2$ ); w tym przypadku w celu zróżnicowania pomiędzy stenozą prawdziwie ciężką a pseudociężką rekomendowane jest wykonanie DSE z małą dawką dobutaminy – przy wzroście  $\text{AVA} > 1.0\text{cm}^2$  wraz ze wzrostem przepływu przez zastawkę - nie ma podstaw do rozpoznania ciężkiej AS; ponadto badanie to identyfikuje pacjentów z ograniczoną rezerwą kurczliwości [40],[12];
3. AS niskoprzepływowa, niskogradientowa z zachowaną LVEF ( $\text{MPG} < 40\text{mmHg}$ ,  $\text{AVA} \leq 1\text{cm}^2$ ,  $\text{LVEF} \geq 50\%$ ,  $\text{SVI} \leq 35\text{mL/m}^2$ ); wada częsta u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, małym wymiarem LV i nasilonym przerostem mięśnia [41], ale także w sytuacjach związanych z obniżeniem objętości wyrzutowej LV (np. w umiarkowanej/ ciężkiej niedomykalności mitralnej, ciężkiej niedomykalności trójdzielnej czy ciężkiej dysfunkcji komory prawej); postawienie rozpoznania tego rodzaju AS jest dużym wyzwaniem i wymaga dokładnego wykluczenia błędów pomiarów i ewentualnych innych przyczyn uzyskanych wyników [33], jak również obecności lub braku typowych objawów (bez innego ich potencjalnego źródła), obecności przerostu LV (np. przy braku rozpoznania współistniejącego nadciśnienia tętniczego) lub obniżonego wskaźnika odkształcenia podłużnego LV (bez innej przyczyny). To właśnie w tym przypadku z dużą pomocą w klasyfikacji chorych do odpowiedniej kategorii przychodzi badanie CCT z oceną indeksu zwapnień zastawki [12];



4. normoprzepływowa, niskogradientowa AS z zachowaną LVEF ( $MPG < 40\text{mmHg}$ ,  $AVA \leq 1\text{cm}^2$ ,  $LVEF \geq 50\%$ ,  $SVI > 35\text{mL/m}^2$ ). U tych pacjentów najczęściej rozpoznaje się stenozę umiarkowaną [12].

Zawsze więc, a tym bardziej w szczególnie ważnych momentach jakimi jest podejmowanie dalszych istotnych klinicznie decyzji, niezbędne jest zintegrowane podejście w ewaluacji wady. Rozpoznanie ciężkiej AS wymaga pełnej oceny z uwzględnieniem danych opierających się zarówno na objawach klinicznych pacjenta, anatomii zastawki, parametrach hemodynamicznych oraz anatomii i funkcji LV [42].

### 1.1.5. Leczenie

Po uważnej ocenie i potwierdzeniu stadium zaawansowania AS, konieczne jest ustalenie dalszego sposobu postępowania. Jak do tej pory, nie istnieje farmakoterapia, która wpływałaby na naturalną historię AS [12] i która mogłaby zapobiec rozwojowi choroby. Nawet statyny, w których pokładano duże nadzieje, w czasie, gdy demonstrowały korzystne efekty w badaniach przedklinicznych, nie hamują progresji wady [43]. Do dyspozycji pozostaje tylko leczenie zabiegowe, polegające na wymianie zastawki na sztuczną. Wymiana zastawki aortalnej (ang. *aortic valve replacement*, AVR) zalecana jest u pacjentów z ciężką objawową AS, zarówno w celu wydłużenia przeżycia, poprawy jakości życia i zmniejszenia objawów [12, 23, 42, 44]. Ze względu na złe rokowanie w chwili wystąpienia objawów w ciężkiej AS, wczesna interwencja jest wówczas wysoce rekomendowana u wszystkich chorych bez przeciwwskazań (I klasa zaleceń) [12]. Jednakże, wcześniejsze kierowanie do zabiegu bezobjawowych pacjentów z ciężką AS, pozostaje stałym punktem zainteresowania wielu badań, jak przytaczano wcześniej w niniejszej pracy i jak wykazano w opublikowanym już badaniu AVATAR [11], gdzie potwierdzono, że wczesna SAVR u bezobjawowych chorych z ciężką AS poprawia ich rokowanie w porównaniu ze strategią „*watchful waiting*”. Ze względu na konieczność kompleksowej oceny wielu aspektów związanych z wadą, które muszą być rozważone w czasie kwalifikacji chorych do dalszego sposobu leczenia, decyzje te powinny być podejmowane w ramach szerokiego, multidyscyplinarnego zespołu specjalistów - kardiogrupy (ang. *Heart Team*) [12, 45]. Heart Team poza dokładną analizą badań oceniających funkcję zastawki i następstwa wady, bierze pod uwagę inne aspekty tj.: schorzenia dodatkowe, stan funkcjonalny chorego, w tym również psychiczny i mentalny, stopień kruchości, ocenia ryzyko okołozabiegowe oraz dalsze prognozy przeżycia, a także wybiera najbardziej odpowiedni sposób leczenia, rodzaj zabiegu i czas jego wdrożenia. Z



dostępnych aktualnie możliwych interwencji zabiegowych, pacjenta zakwalifikować można do klasycznej SAVR, z możliwością implantacji zastawek biologicznych lub mechanicznych (wymagających dalszego stałego leczenia przeciwkrzepliwego) lub do wymiany zastawki metodą małoinwazyjną, przezskórną, TAVI, w której proteza biologiczna dostarczana jest za pomocą cewnika, najczęściej z dostępu przeznaczeniowego (w tym głównie udowego) lub przezkoniuszkowego, w miejsce zwężonej zastawki. W ciągu ostatnich lat dzięki udoskonalaniu metod zabiegowych i technik operacyjnych oraz powstawaniu coraz lepszych protez zastawkowych znacząco spadło ryzyko okołozabiegowe leczenia AS. Nawet pomimo stale wzrastającego wieku chorych kwalifikowanych do zabiegów i ich współchorobowości, śmiertelność związana z wymianą zastawki obniżyła się diametralnie w ostatnich dwóch dekadach [46]. Jednakże wiadomym jest, że w przypadku rozwoju i progresji objawów niewydolności serca ryzyko okołozabiegowe istotnie rośnie [47]. Dlatego też wybór odpowiedniego czasu leczenia zabiegowego jest niezwykle ważny i pacjenci, którzy mogą odnieść korzyści z wcześniejszej interwencji chirurgicznej powinni być identyfikowani poprzez stratyfikację ryzyka [48].

Zdecydowane korzyści i możliwości istotnego rozszerzenia spektrum pacjentów kierowanych do zabiegów wymiany zastawki aortalnej z powodu ciężkiej AS przyniosło wprowadzenie do powszechnego zastosowania zabiegów TAVI. Są one alternatywą dla leczenia objawowych chorych z ciężką AS, nie kwalifikujących się do zabiegów chirurgicznych z powodu przeciwwskazań [49] lub zbyt dużego ryzyka operacyjnego [50]. W badaniu PARTNER wykazano 20% całkowitą redukcję w 1-roczej śmiertelności z powodu wady po zastosowaniu leczenia sposobem TAVI w porównaniu ze standardową terapią [49] i z dodatkową korzyścią w postaci redukcji objawów oraz poprawy wydolności funkcjonalnej [23, 49]. W niejednej próbie klinicznej oceniono, że TAVI ma przewagę nad leczeniem zachowawczym u chorych skrajnie dużego ryzyka [49]. TAVI nie jest gorsza niż SAVR w grupie dużego [50] i pośredniego ryzyka [51]. Wszystko to powoduje, że pozycja zabiegów TAVI ulega jedynie umocnieniu, a wskazania do zabiegów tą metodą - rozszerzeniu. Świadczy o tym fakt istotnej zmiany zaleceń, która pojawiła się w najnowszych wytycznych ESC dotyczących postępowania w zastawkowych wadach serca z 2021 r., w których poza dużym ryzykiem chirurgicznym i pacjentami nie kwalifikującymi się do zabiegu operacyjnego, wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu TAVI, jest już sam wiek  $\geq 75$  lat i to w I klasie zaleceń [12]. Ponadto zastosowanie tej technologii dostarcza korzyści również u pacjentów umiarkowanego ryzyka okołoperacyjnego, gdzie użycie zastawek

samorozprężalnych, przynosi efekty nie gorsze niż w SAVR w 24-miesięcznej obserwacji [52]. Pamiętać należy jednak zawsze o nadrzędnej roli Heart Team w kwalifikacji chorego do zabiegu i wyborze sposobu interwencji (SAVR vs TAVI), która powinna odbyć się po dokładnej, starannej ocenie czynników klinicznych, anatomicznych i zabiegowych, z rozważeniem ryzyka i korzyści w związku z każdą z metod u danego pacjenta, co następnie należy z nim przedyskutować (I klasa zaleceń wg ESC) [12]. Dokument wytycznych ESC dotyczący postępowania w wadach zastawkowych serca [12] jest niezbędnym w codziennej praktyce klinicznej drogowskazem, którym należy się kierować w kwalifikacji chorych do leczenia zabiegowego, doboru odpowiedniej metody i czasu interwencji, kompleksowej oceny stanu chorego i ustalenia dalszego postępowania.

## **1.2. Sztywność tętnic**

W ostatnich latach podkreśla się rolę sztywności tętnic (sz.t.) w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [53]. Sz.t. poza konwencjonalnymi czynnikami ryzyka jest niezależnym silnym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w różnych populacjach pacjentów [54, 55], a także wśród osób bezobjawowych [56].

### **1.2.1. Patomorfologia i patofizjologia**

Układ krwionośny zbudowany jest tak, aby zapewnić ciągły dopływ odpowiedniej ilości krwi do wszystkich tkanek i narządów ciała, umożliwiając tym samym ich prawidłowe funkcjonowanie. Taka rola układu naczyniowego możliwa jest dzięki odpowiedniej strukturze ściany tętnic, które odpowiedzialne są za dostarczanie krwi z serca na obwód. Podstawowymi i naturalnymi cechami tętnic są więc ich rozszerzalność i podatność, umożliwiające zapewnienie roli transportującej i amortyzującej układu naczyniowego. Natomiast sztywność tętnic jest odwrotnością ich rozszerzalności, czyli zmniejszoną zdolnością tętnic do zwiększenia objętości naczyniowej w odpowiedzi na zmianę ciśnienia tętniczego.

Ściana tętnicy zbudowana jest z trzech warstw tj. z zewnętrznej przydanki (łac. *adventitia*) - składającej się z warstwy tkanki łącznej - włóknisto-kolagenowej i blaszki włókien elastycznych, warstwy środkowej (łac. *tunica media*) tj. błony mięśniowej zbudowanej z komórek mięśni gładkich (ang. *vascular smooth muscle cells*, VSMCs) i mniej licznych włókien kolagenowych, oraz oddzielonej od warstwy środkowej przez blaszkę elastyczną -

błony wewnętrznej (łac. *tunica intima*), w skład której wchodzi cienka warstwa tkanki łącznej i jednokomórkowa warstwa śródbłonna (łac. *endothelium*).

Drzewo tętnicze różni się elementami budowy na swoim przebiegu. W zależności od rodzaju i lokalizacji tętnic wyróżniamy tętnice sprężyste i mięśniowe. Duże tętnice, do których zaliczamy m.in. aortę, pień ramiennie-główny, tętnice szyjne i biodrowe należą do tętnic typu sprężystego i wyróżniają się obecnością grubej warstwy *tunica media* z dominującym udziałem okrężnych włókien elastycznych i nielicznymi włóknami mięśniowymi. Ta elastyczna struktura naczyń pozwala im rozszerzać się i dostosowywać do panujących warunków, stanowić pewnego rodzaju rezerwuuar dla krwi wyrzucanej z serca w czasie skurczu [57]. W dalszym przebiegu struktura naczyń drzewa tętniczego ulega stopniowej modyfikacji, z zastępowaniem włókien elastycznych włóknami mięśni gładkich, powodując zmianę charakteru tętnic na mięśniowe, do których zaliczamy np. tętnice: ramieniowe, promieniowe, udowe czy tętnice wieńcowe. W tętnicach tych naczynioruchowe właściwości włókien mięśni gładkich umożliwiają naczyniom odpowiednie kurczenie się i rozszerzanie, ściśle regulując w ten sposób przepływ krwi w zaopatrywanych obszarach [57].

Zmieniająca się stopniowo, wraz z oddalaniem od aorty, anatomiczna struktura naczyń, umożliwia optymalizację warunków przepływu krwi, tj. zmianę jej charakteru z przepływu pulsacyjnego – wywołanego cyklem pracy serca (jest to funkcja amortyzująca układu naczyniowego w odcinku początkowym), na przepływ laminarny, ciągły w odcinku dystalnym, zapewniający stałe odpowiednie ukrwienie tkanek i narządów. O'Rourke i wsp. [58] przedstawili funkcjonujące do dziś pojęcie drzewa tętniczego jako modelu składającego się z rozciągliwych rur, kończących się na obwodzie zwiększonym oporem; dzięki rozłożonym elastycznym właściwościom drzewa tętniczego możliwe jest generowanie fali przemieszczającej się wzdłuż rur [58]. Wraz z oddalaniem się od aorty tętnice stają się mniej elastyczne, czyli bardziej sztywne. Ten fenomen prowadzi do wzrostu amplitudy fali ciśnienia w naczyniach, od serca aż na obwód i znany jest pod nazwą amplifikacji (augmentacji), czyli wzmocnienia ciśnienia [53].

Sztwność tętnic można uznać za miarę skumulowanego wpływu czynników ryzyka s-n, które wraz ze starzeniem, odzwierciedlają zintegrowane uszkodzenie ściany tętnicy [59]. Zatem pojawia się ona jako interesujący biomarker tkankowy przydatny do stratyfikacji ryzyka s-n i oszacowania tzw. indywidualnego „wieku biologicznego” [60].

Sztwnienie tętnic jest cechą charakterystyczną starzenia i odzwierciedla zmiany właściwości mechanicznych ściany tętnicy spowodowane postępującą, związaną z wiekiem

dezorganizacją przestrzenną i fragmentacją elastyny oraz akumulacją krzyżujących się włókien kolagenu [61]. Ponadto w procesie sztywnienia istotną rolę odgrywa również dysfunkcja śródbłonna [62], m.in. poprzez wpływ na komórki mięśni gładkich w drodze zmniejszonej dostępności tlenu azotu (ang. *nitric oxide*, NO) jako wazodilatatora, czy zwiększenia aktywności czynników wazokonstrykcyjnych, jak np. endoteliny 1, lub wpływu na skład macierzy pozakomórkowej [63]. Wśród procesów patofizjologicznych związanych ze sztywnieniem tętnic wymienić należy także przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu [62], w którym poprzez wzrost produkcji reaktywnych form tlenu [64] dochodzi do inicjacji kaskady szeregu reakcji prowadzących do proliferacji komórek mięśni gładkich, co wpływa na zmiany strukturalne i funkcjonalne ściany naczyniowej, nacieczenia leukocytami i dalszej produkcji czynników prozapalnych [65]. Obecność nadciśnienia tętniczego dodatkowo przyspiesza zależne od wieku sztywnienie tętnic poprzez wzrost ciśnienia rozciągania powodujący przestrzenną redystrybucję VSMCs i przebudowę macierzy pozakomórkowej [66]. Udział w procesie sztywnienia biorą także hormony układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oddziałując na VSMCs, elastynę i kolagen oraz aktywując cytokiny prozapalne [67, 68].

Na rycinie nr 4. przedstawiono schematycznie patofizjologię sz.t. (własnego autorstwa)



**Rycina nr 4.** Schematyczne przedstawienie patofizjologii sztywności tętnic; VSMCs – komórki mięśni gładkich naczyń, NO- tlenek azotu, RAA – renina-angiotensyna-aldosteron; rycina własnego autorstwa

Podsumowując, sztywność tętnic jest wynikiem złożonej interakcji funkcji komórek śródbłonna i mięśni gładkich, składu macierzy pozakomórkowej, determinant genetycznych, właściwości wazoaktywnych, czynników hemodynamicznych i procesów związanych ze starzeniem [69].

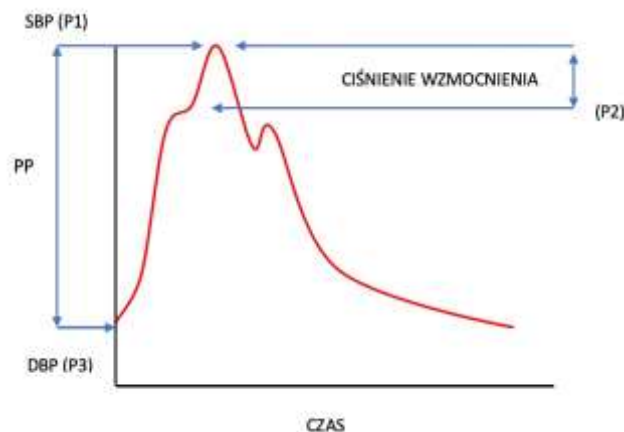
Zmiany histopatologiczne związane ze sztywnieniem tętnic dotyczą w największej mierze błony sprężystej i wynikają głównie z zaburzeń w jej usystematyzowanej strukturze. To w istotny sposób przekłada się na utratę właściwości ściany naczyniowej, głównie dotyczących jej sprężystości, czy inaczej – elastyczności lub podatności (ang. *compliance*, C) - odpowiadającej zmianie średnicy naczynia w stosunku do zmiany ciśnienia tętniczego warunkującego zmianę objętości (ang. *volume*, V) [70] i odzwierciedlającej zdolności buforujące tętnic. Z kolei rozszerzalność – rozciągliwość (ang. *distensibility*, D) tętnic to stosunek ich podatności i początkowej objętości naczynia, czyli także miara sprężystości ich ściany [70]. Ich wzajemną relację odzwierciedla wzór:  $C = D \times V$  [71]. A sz.t. to odwrotność podatności i rozszerzalności [70], to stosunek zmiany ciśnienia w naczyniu do zmiany jego średnicy. Efektem sztywnienia tętnic jest więc zmniejszająca się stopniowo ich zdolność do zachowania rozszerzalności.

Największe skutki sztywnienia tętnic dotyczą dużych tętnic sprężystych. Krew wyrzucana z serca w czasie skurczu przez lewą komorę, wywołuje powstanie fali tętna rozchodzącej się wzdłuż ściany naczyniowej dużych tętnic w kierunku dystalnym. Po dotarciu do tętnic typu mięśniowego odmienna impedancja ściany tych naczyń powoduje powstanie drugiej, mniejszej fali „odbitej”, która przemieszcza się do tyłu. Fala ta dociera do korzenia aorty w okresie późnego skurczu lub wczesnego rozkurczu, zwiększając ciśnienie w aorcie, wspomagając w ten sposób przepływ wieńcowy [57, 72].

W warunkach fizjologicznych do zjawiska odbicia fali dochodzi w miejscach rozgałęzień tętnic, jak i na obwodzie układu tętniczego, tj. na granicy tętnic sprężystych i mięśniowych. Na skutek nadmiernej sz.t. miejsce odbicia fali przesuwa się do proksymalnego odcinka układu tętniczego, powodując wzrost prędkości fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV) zarówno postępującej, jak i odbitej, z jednoczesnym wzrostem jej amplitudy. Powracająca do korzenia aorty fala, przemieszczająca się z większą prędkością i przez krótszy odcinek układu, trafia na okres skurczu lewej komory, powodując dodatkowe wzmocnienie ciśnienia skurczowego – wspomniane wcześniej zjawisko augmentacji (amplifikacji) [70] i przyczynia się też do zwiększenia obciążenia następczego. Z kolei brak fizjologicznego powrotu fali odbitej w czasie rozkurczu powoduje spadek ciśnienia rozkurczowego krwi, skutkujący m.in.

obniżeniem perfuzji wieńcowej. Zmiany zachodzące w zakresie skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. *systolic blood pressure*, SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) powodują wzrost skurczowo-rozkurczowej amplitudy ciśnienia tętniczego – czyli ciśnienia tętna (ang. *pulse pressure*, PP), będącego różnicą pomiędzy ciśnieniem krwi skurczowym (SBP) i rozkurczowym (DBP); procentowa wartość tego wzrostu odpowiada aortalnemu wskaźnikowi wzmocnienia (ang. *augmentation index*, AIx), który jest stosunkiem ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia tętna [70].

Krzywą fali tętna tętnicy szyjnej przedstawiono schematycznie na rycinie nr 5.



**Rycina nr 5.** Krzywa fali tętna tętnicy szyjnej; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, PP – ciśnienie tętna. Wysokość późnego piku ciśnienia skurczowego (SBP) (P1) powyżej wcięcia (P2) definiuje ciśnienie wzmocnienia (augmentation pressure); stosunek ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia tętna (pulse pressure) to definicja wskaźnika wzmocnienia (AIx); Rycina własnego autorstwa na podstawie dokumentu Laurent’a i wsp. [53].

Jednym z podstawowych następstw sz.t. jest więc wzrost SBP i PP, ze spadkiem DBP. Dodatkowo zmiany w zakresie SBP i PP są przyczyną izolowanego nadciśnienia skurczowego, a także istotnego wzrostu obciążenia następczego. To z kolei prowadzi do ukierunkowanej odpowiedzi mięśnia sercowego na zwiększone obciążenie ciśnieniowe i powoduje odpowiednią przebudowę i nasilony przerost mięśnia lewej komory, co pozostaje jednym z czynników zwiększonej śmiertelności z przyczyn s-n [73]. Ponadto z przerostem LV wiąże się fakt zwiększonego z tego powodu, zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, a także generowanie podwyższonego ciśnienia napełniania LV, które może być przyczyną kompresji tętnic wieńcowych w skurczu [74]. Wszystkie te mechanizmy przyczyniają się do niedokrwienia mięśnia sercowego.

Tak więc podsumowując, im wyższa sz.t., tym większa prędkość przemieszczającej się fali tętna zarówno na obwód, jak i wstecznie do aorty [53]. I to właśnie parametr

odzwierciedlający prędkość tej fali, czyli PWV uznawany jest za złoty standard w ocenie sz.t. Jego wartość jest wprost proporcjonalna do nasilenia sz.t., a odwrotnie proporcjonalna do ich podatności. Bramwell i Hill w 1926 r. [75], na podstawie wielu analiz i modeli matematycznych oraz badań eksperymentalnych przedstawili równanie, które definiuje PWV:

$$PWV^2 = (\Delta P / \rho)(V / \Delta V),$$

gdzie V odpowiada objętości,  $\rho$ - gęstości krwi, a  $\Delta P$  i  $\Delta V$  są odpowiednio zmianami ciśnienia i objętości naczynia [57].

## 1.2.2. Rodzaje sztywności tętnic

Wyróżnia się sztywność tętnic systemową (centralną), regionalną i lokalną. W odróżnieniu od systemowej sz.t., która może być jedynie oszacowana w oparciu o model krążenia, sztywność regionalna i lokalna mogą być zmierzone bezpośrednio, nieinwazyjnie w różnych miejscach drzewa tętniczego [53].

### 1.2.2.1. Sztywność tętnic systemowa (centralna)

Ponieważ drzewo naczyniowe różni się w istotny sposób właściwościami ścian tętnic na całej swojej długości, co wynika z odmienności w ich anatomii i pełnionej funkcji, to zrozumiałe jest, że nie istnieje jeden parametr będący bezpośrednim odzwierciedleniem tych warunków. Z tego powodu centralną sz.t. określa się na podstawie uproszczonego modelu układu krążenia, a uzyskiwane wartości są jedynie wynikiem szacunkowym.

Informacji o centralnej sz.t. dostarczają takie wskaźniki jak centralne ciśnienie tętnicze – oznaczone w sposób inwazyjny w trakcie cewnikowania serca czy analiza fali tętna (ang. *pulse wave analysis*, PWA), która uzyskiwana jest w sposób nieinwazyjny metodą tonometrii aplanacyjnej. Fala tętna jest sumą fali postępującej na obwód, generowanej wyrzutem krwi z lewej komory i fali odbitej. PWA możliwa jest dzięki technice rejestracji fali ciśnienia obwodowego i generowania odpowiadającej jej fali ciśnienia centralnego, z których następnie można wyprowadzić wskaźnik wzmocnienia (AIx) i ciśnienie centralne [76]. Dodatkowo do wskaźników tego rodzaju sz.t. zaliczamy ciśnienie tętna (PP) oraz systemową podatność tętnic (ang. *systemic arterial compliance*, SAC) – parametr, który odpowiada funkcji drzewa tętniczego w całości, wyliczany jako iloraz wskaźnika objętości wyrzutowej serca (SVI) do ciśnienia tętna (PP):

$$SAC = SVI / PP \text{ [39].}$$

### 1.2.2.2. Sztywność tętnic regionalna

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów ESC z 2006 r., dotyczącym zagadnień metodologicznych i zastosowania klinicznego oceny sztywności tętnic, za złoty standard w ocenie sz.t. regionalnej przyjęto pomiar prędkości fali tętna w odcinku szyjno-udowym (ang. *carotid-femoral pulse wave velocity*, cf-PWV) [53, 77]. Parametr ten (cf-PWV) ma udokumentowaną wartość prognostyczną w ocenie zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów s-n w populacji ogólnej i u osób starszych [78–80]; ma on nawet większą wartość predykcyjną niż klasyczne czynniki ryzyka s-n [53, 77, 79] a jako niezależny czynnik ryzyka śmiertelności całkowitej i z przyczyn s-n został potwierdzony dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [81], cukrzycą [82] i w końcowym stadium niewydolności nerek [83].

Jako narzędzi diagnostycznych w ocenie PWV używa się mechanoprzetworników (Complior System) lub tonometrów aplanacyjnych (SphygmoCor), czy ultrasonografii wysokiej rozdzielczości z oceną dopplerowską [53, 70]. Oceny cf-PWV dokonuje się na podstawie pomiarów bezpośrednich, które korespondują z powszechnie przyjętym modelem przemieszczania się fali tętna wzdłuż układu tętniczego [53]. Przykładając urządzenie pomiarowe w dwóch miejscach, gdzie wyczuwalne jest tętno, tj. na tętnicy szyjnej i udowej uzyskuje się jednoczesny zapis krzywych fali tętna, charakterystyczny dla tych lokalizacji; następnie mierzy się czas opóźnienia (tj. przemieszczenia się fali pomiędzy punktami pomiarowymi), będący różnicą między podstawami (początkiem) tych krzywych; PWV oblicza się na podstawie stosunku odległości pomiędzy tymi punktami a czasem opóźnienia [53]. W ocenie cf-PWV zawierają się jednak pewne ograniczenia techniczne, a najważniejsze z nich dotyczą braku wystandaryzowanych metod, głównie związanych z pomiarem odległości pomiędzy badanymi punktami [57] (szczególnie trudnymi do uzyskania np. u otyłych pacjentów [71]), czy też zależności PWV od zmian ciśnienia krwi, szczególnie u pacjentów normotensyjnych [84]. Ponadto istnieją znaczące różnice w PWV poszczególnych tętnic zmieniające się z wiekiem czy np. współistnieniem nadciśnienia tętniczego; PWV aorty jako centralnej tętnicy sprężystej (ale także PWV tętnicy szyjnej), narasta istotnie z wiekiem, podczas gdy PWV tętnic mięśniowych kończyn górnych już nie [85].

Do wskaźników regionalnej sz.t. zaliczamy ponadto sercowo-kostkowy wskaźnik naczyniowy (ang. *cardio-ankle vascular index*, CAVI). Jest to stosunkowo nowy parametr, opracowany w Japonii w 2004 r. [86]. W przeciwieństwie do PWV, którego ograniczeniem jest zależność od wartości ciśnienia tętniczego w momencie pomiaru [84], wskaźnik CAVI został opracowany tak, aby ten wpływ zminimalizować. Możliwe jest to dzięki wykorzystaniu



do jego obliczeń podstaw teorii parametru sztywności  $\beta$  [87]. Do pełnej oceny CAVI wykorzystuje się pomiary sercowo-kostkowej PWV (ang. *heart-ankle* PWV, haPWV) [86]. Wtedy CAVI może reprezentować już sztywność całego drzewa tętniczego od początku aorty aż do kostki [87], dodatkowo z bardzo istotną zaletą zmniejszonej zależności od ciśnienia tętniczego krwi [86]:

$$\text{CAVI} = 2\rho / \Delta P [ \ln \text{SBP/DBP} ] \text{PWV}^2, \text{ gdzie PWV} = L/T$$

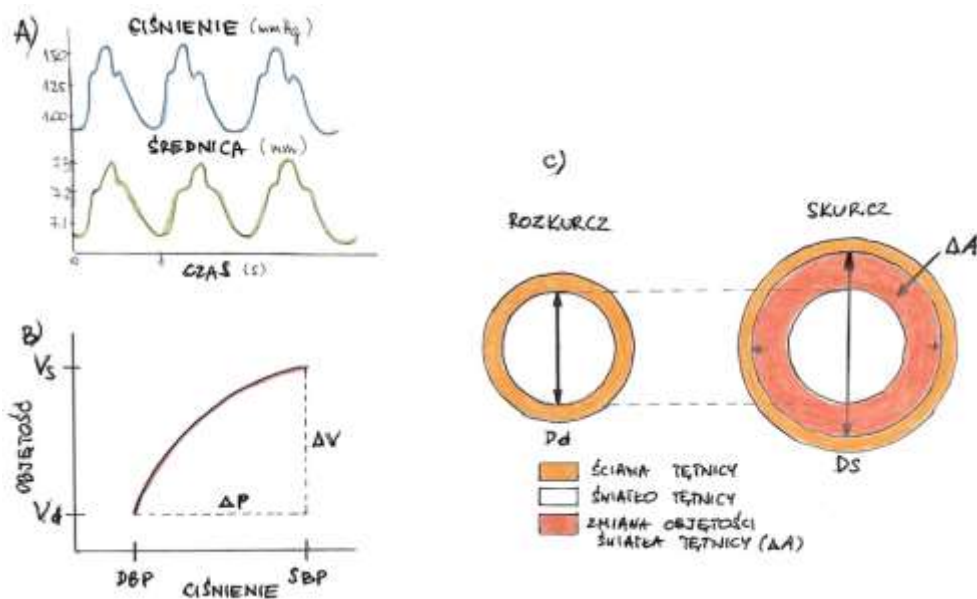
gdzie  $\rho$  - gęstość krwi,  $\Delta P$ - ciśnienie tętna,  $\ln$  – logarytm naturalny, SBP – skurczowe ciśnienie krwi, DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi, PWV – prędkość fali tętna, L – długość od początku aorty do kostki, T – czas potrzebny fali tętna na propagację od aorty do kostki [86].

### 1.2.2.3. Sztywność tętnic lokalna

Pomimo tego, że najwięcej doniesień naukowych i dokumentów potwierdzających istotną rolę sz.t. w stratyfikacji ryzyka s-n dotyczy sztywności aorty (mierzonej za pomocą cf-PWV), to coraz więcej badań pojawia się również w odniesieniu do sztywności lokalnej. W badaniu Hoorn z 2014 r. wykazano związek pomiędzy lokalną sz.t. a incydentami s-n oraz śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka s-n [88]. Wcześniej w badaniu ARIC (ang. *Atherosclerosis Risk in Communities*) z 2012 r. udowodniono niezależny związek pomiędzy lokalną sztywnością tętnicy szyjnej i incydentami udarowymi [89]. W podgrupie pacjentów z badania Rotterdam wykazano niezależny związek pomiędzy sztywnością tętnicy szyjnej a pogorszeniem funkcji nerek [90]. W badaniu CATOD stwierdzono związek sz.t. z uszkodzeniem narządów docelowych w nadciśnieniu tętniczym, gdzie parametry lokalnej sztywności tętnicy szyjnej okazały się być związane z uszkodzeniem mięśnia sercowego [91].

Istnieje dość szeroka baza badań naukowych dotyczących roli lokalnej sz.t. w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W ośrodku, w którym powstała niniejsza dysertacja doktorska prowadzono szereg z nich i wykazano m.in. zależności pomiędzy sztywnością lokalną oszacowaną metodą echo-tracking a remodelingiem lewego przedsionka (co wpisuje się też w zagadnienie sprzężenia tętniczo-przedsionkowego) [92], koncentrycznym przerostem mięśnia LV [93], czy rozwojem dysfunkcji rozkurczowej LV w nadciśnieniu tętniczym [94]. Parametry sz.t. szyjnej (w pomiarach echo-tracking), okazały się także niezależnymi determinantami dysfunkcji rozkurczowej LV u pacjentów z czynnikami ryzyka s-n i bez jawnej choroby s-n [95], a związek pomiędzy podwyższoną sz.t. szyjnej a 1. stopniem dysfunkcji rozkurczowej LV potwierdzono także w najwcześniejszym stadium niewydolności serca [96].

Ocena parametrów lokalnej sz.t., tak jak ma to miejsce w diagnostyce dotyczącej sztywności regionalnej, opiera się na pomiarach bezpośrednich. I właśnie to pozostaje jej największą zaletą; określana jest bezpośrednio na podstawie zmiany ciśnienia napędzającego zmianę objętości naczynia, bez korzystania z założeń modelu krążenia; a wyliczana jest jako stosunek ciśnienia tętna (lokalnego) do relatywnej zmiany średnicy naczynia [53]. Na rycinie nr 6. przedstawiono schemat lokalnej rozszerzalności tętnic będącej odwrotnością sztywności.



**Rycina nr 6.** Lokalna rozszerzalność tętnic. A – jednoczesny zapis zmian ciśnienia i średnicy naczynia w czasie; B – krzywa ciśnienie ( $\Delta P$ - zmiana ciśnienia) -średnica ( $\Delta V$  – zmiana objętości); C- schemat skokowej zmiany światła przekroju poprzecznego tętnicy w skurczu i rozkurczu;  $\Delta A$  - zmiana objętości światła tętnicy w skurczu, SBP- skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP- rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Rycina własna inspirowana ryciną z dokumentu eksperckiego dotyczącego oceny sztywności tętnic z 2006 r. z pracy Laurenta i wsp. [53].

W przypadku sztywności lokalnej otrzymane wyniki reprezentują dokładne odzwierciedlenie parametrów sztywności w badanym miejscu. Jako, że w ocenie lokalnej sz.t. najczęściej badaną jest tętnica szyjna, która jednocześnie jest również częstym miejscem manifestacji zmian miażdżycowych, to określenie parametrów jej sztywności (jako zaburzeń czynnościowych występujących zwykle przed jawnymi zmianami miażdżycowymi), może być niezwykle ważne i wnieść wiele informacji do kompleksowej oceny pacjenta oraz określenia jego ryzyka s-n.

Do pomiarów lokalnej sz.t., szczególnie w przypadkach tętnic położonych głębiej (np. aorty), wykorzystuje się narzędzie jakim jest rezonans magnetyczny; natomiast badaniem diagnostycznym rekomendowanym przez konsensus ekspertów ESC z 2006 r. w ocenie

lokalnej sz.t. pozostaje system echo-tracking [53], który jest jedynym służącym do nieinwazyjnej oceny właściwości elastycznych ściany naczyniowej. Te właściwości tętnicy (jako struktury pustej w środku), ocenia się na podstawie jej rozciągliwości, określanej ze skurczowo-rozkurczowej zmiany pola przekroju poprzecznego naczynia i miejscowego ciśnienia tętna (PP), najlepiej ocenionego równocześnie [97]. Aparaty do oceny echo-trackingowej wykorzystują sygnał fal radiowych, dzięki czemu uzyskuje się 6-10-krotnie większą dokładność w wizualizacji obrazów, niż we wcześniej stosowanych systemach videoobrazowania [97], zostały opracowane tak, aby móc zapewnić optymalne warunki do precyzyjnego określenia wymiarów średnicy ściany tętniczej w okresie końcoworozkurczowym oraz jej skokowej zmiany zachodzącej wraz ze zmianą lokalnego ciśnienia tętna [53]. Ponadto w czasie badania istnieje możliwość jednoczesnego pomiaru kompleksu błona wewnętrzna- błona środkowa (ang. *intima-media thickness*, IMT), co dodatkowo dostarcza informacji o obecności i zaawansowaniu miażdżycy.

Parametry oceniające lokalną sz.t., mierzone metodą echo-tracking jako wykorzystywane w pomiarach będących podstawą badania niniejszej pracy doktorskiej, zostały dokładnie omówione w metodologii pracy autorskiej.

### **1.3.Arteriosclerosis vs atherosclerosis vs aortic stenosis**

Zarówno sztywnienie tętnic (ang. *arteriosclerosis*), jak i miażdżyca (ang. *atherosclerosis*), dotyczą spektrum zmian w zakresie ściany tętnic i wzajemnie na siebie wpływają. Pierwotnie jednak procesy te występują niezależnie od siebie.

O ile sztywnienie tętnic jest w pewnej mierze też procesem naturalnym, postępującym stopniowo wraz z wiekiem, choć w znaczącej mierze wzmacnianym i nasilanym przez czynniki ryzyka, takie jak np. nadciśnienie tętnicze, o tyle miażdżyca jest zjawiskiem typowo patologicznym.

Jeśli chodzi o sztywnienie tętnic (*arteriosclerosis*), to główne, początkowe zmiany w przebiegu tego procesu toczą się w zakresie warstwy środkowej, a przede wszystkim jej blaszki elastycznej, gdzie uporządkowany układ włókien elastycznych ulega fragmentacji i degradacji, na rzecz zastępowania ich licznymi włóknami kolagenowymi, skutkującymi m.in. zmianą naturalnych właściwości i funkcji ściany naczyniowej, z wszelkimi tego konsekwencjami, opisanymi powyżej.

Miażdżyca natomiast (*atherosclerosis*) to choroba, której początkowe procesy toczą się w zakresie warstwy wewnętrznej ściany tętnicy, a jej istotą jest przewlekły stan zapalny. W patofizjologii miażdżycy nadrzędną rolę odgrywa wiele czynników ryzyka, środowiskowych i genetycznych, inicjujących procesy immunologiczne (prozapalne i prozakrzepowe), doprowadzające do uszkodzenia i dysfunkcji komórek śródbłonna – czyli warstwy wewnętrznej tętnicy, a następnie w toku awansowania się procesu – obejmujące również pozostałe elementy ściany naczyniowej. W wyniku złożonego procesu zapalnego i aktywacji wielokierunkowych reakcji dochodzi m.in. do wzrostu przepuszczalności ściany naczyniowej, napływu lipidów, adhezji monocytów i limfocytów oraz płytek krwi i zwiększonej ekspresji czynników wzrostu, proliferacji włókien mięśni gładkich, migrujących do warstwy wewnętrznej, gdzie produkują pozakomórkową macierz [98]. W efekcie tych zmian dochodzi do powstania blaszki miażdżycowej z lipidowym jądrem, aktywowanymi makrofagami i komórkami mięśniowymi, produkującymi włókna kolagenu – tworzące włóknistą czapkę. Rozpoczęcie kaskady zdarzeń powoduje jej ciągłą aktywność i stopniowe narastanie zmian, początkowo w zakresie ściany naczynia, a następnie z ekspansją blaszki miażdżycowej również w obręb światła tętnicy, doprowadzając w efekcie do jego zmniejszenia i ograniczenia dopływu krwi do narządów, skutkując ich niedokrwieniem.

Choć oba procesy różnią się od siebie i mają odmienne podłoże, to obejmując tę samą ścianę naczyniową, szczególnie w późniejszych etapach ich rozwoju – wzajemnie na siebie wpływają, wzmacniając siłę procesów. Poprzez zmiany, które zachodzą w czasie sztywnienia tętnic, dotyczące np. białek macierzy pozakomórkowej w warstwie środkowej tętnic czy modyfikacje właściwości mechanicznych ściany naczyniowej, jednocześnie aktywowane są też mechanizmy związane z procesem miażdżycy [60]. Z kolei miażdżyca powodując generowanie zmian doprowadzających do powstania blaszek miażdżycowych i reorganizacji struktury ściany tętniczej, jednocześnie powoduje zmianę jej charakterystycznych właściwości, w tym chociażby spadek podatności, czyli w efekcie skutkuje również wzrostem jej sztywności.

Rozpatrując z kolei proces patofizjologiczny zwyrodnienia i wapnienia zastawki aortalnej, zauważyć możemy także wiele podobieństw do procesu miażdżycowego. Zwężenie zastawki aortalnej (*aortic stenosis*) jest charakteryzowane jako aktywny proces degeneracyjny [16], z istotnym udziałem reakcji immunologicznych i prozapalnych, toczących się w odpowiedzi na mikrourazy śródbłonna. Ich skutkiem jest m.in. naciekanie aktywowanymi komórkami zapalnymi i odkładanie złogów lipidów – podobnie jak w miażdżycy, czy też produkowanie

przez pobudzone komórki nadmiernej ilości włókien kolagenowych, tworzących nieuporządkowane „rusztowanie” w strukturze zastawki, będące podstawą do zmiany właściwości płatków zastawki i zwiększenia ich sztywności, czy dających podłoże dla procesów wapnienia.

#### **1.4. Zwężenie zastawki aortalnej a sztywność tętnic**

Obecnie, stenoza aortalna nie jest uważana za chorobę dotyczącą jedynie samej zastawki, ale traktowana jako kompleks składający się z 3 komponentów: z zastawki aortalnej, lewej komory serca oraz układu naczyniowego [39, 99, 100].

Rozpatrując wadę zastawki aortalnej w ujęciu kompleksowym, nie można ograniczyć się więc do analizy samego zwężenia na jej poziomie, ale równie starannie należy ocenić to co dzieje „przed zastawką”, czyli dotyczy lewej komory (jej funkcji i zdolności dostosowania się do występującego w tych warunkach zwiększonego obciążenia następczego), nie można pominąć także oceny tego, jakie warunki panują „za zastawką”, co jest związane z oporem naczyniowym, który także przyczynia się do istotnego zwiększenia obciążenia ciśnieniowego LV. Wspólne oddziaływanie w/w czynników wpływa na pełny obraz wady. Potwierdzeniem powyższego jest fakt, że pacjenci z tym samym stopniem zwężenia zastawki aortalnej, mogą mieć różne rokowanie zależne od stopnia upośledzenia funkcji lewej komory lub nasilenia oporu naczyniowego [101].

W istotnej mierze zwiększony opór naczyniowy związany jest ze zwiększoną sztywnością tętnic. Sz.t. poprzez generowanie wzrostu prędkości propagacji fali tętna (wyrażanej jako wzrost PWV), skutkuje wcześniejszym powrotem fali odbitej i wzmocnieniem szczytowego ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna, co w efekcie powoduje dalsze zwiększenie obciążenia następczego LV. Skutkiem dostosowywania się serca do warunków przewlekłego obciążenia, jest odpowiednia adaptacja mięśnia lewej komory - poprzez jej remodeling, a w głównej mierze - przerost, co umożliwia długotrwałe utrzymanie jej frakcji wyrzutowej w granicach normy. Niemniej jednak, utrzymujące się stałe narażenie na wysokie obciążenie następcze, ostatecznie doprowadza do upośledzenia funkcji skurczowej mięśnia sercowego [39, 41].

Zjawisko współlistnienia zależności pomiędzy funkcją lewej komory i czynnikami naczyniowymi zostało ujęte w pojęciu sprzężenia komorowo-tętniczego (ang. *ventricular-arterial coupling*, VAC). Wszakże to stopień nasilenia zwężenia zastawki ma dominujący wpływ na zmiany strukturalne i czynnościowe LV, jednak nadciśnienie tętnicze, jak i

podwyższony opór naczyniowy również w istotny sposób wpływają na obraz kliniczny wady [102]. Pojęcie VAC obrazuje współzależności tych procesów, podkreśla ich wspólną rolę w patofizjologii zwężenia zastawki aortalnej. Jednocześnie ukazuje też trudności w jednoznacznym scharakteryzowaniu wewnętrznych właściwości ściany naczyniowej drzewa tętniczego u pacjentów z AS, co wynika właśnie z określenia interakcji sprzężenia komorowo-tętniczego i pozostaje wówczas szczególnym wyzwaniem [103].

Niewiele jest parametrów, które dawałyby możliwość odzwierciedlenia wielkości czy nasilenia globalnego obciążenia następczego LV. Do tej pory za surogaty takiego, uznawano skurczowe ciśnienie tętnicze, systemową podatność tętnic i ciśnienie tętna. Jeśli chodzi o wyznaczenie takiego wskaźnika w przypadku współistnienia AS, to zadanie to jest trudniejsze z uwagi na istotny wpływ samej wady zastawkowej na te procesy.

Impedancja zastawkowo-tętnicza ( $Z_{VA}$ ) to parametr, uzyskiwany na podstawie badania echokardiograficznego dopplerowskiego (jak przedstawiono wyżej - rozdz. 1.4), zaadaptowany najszerszej do oszacowania globalnego obciążenia LV u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej [102]. Jest on miarą łącznego jej obciążenia wywieranego przez drzewo tętnicze jak i stenotyczną zastawkę aortalną [99]. Ponadto wykazanie jego prognostycznej wartości u pacjentów z AS, jak udokumentowali to Hachicha i wsp. [99] czy Lancellotti i wsp. [100], potwierdza kliniczne znaczenie sztywności tętnic u tych chorych. Wykazano, że podwyższone  $Z_{VA}$  u pacjentów z AS pozostaje silnym markerem dysfunkcji LV, złego rokowania i przebiegu zarówno u pacjentów objawowych, jak i u chorych bez objawów klinicznych [39, 99, 100]. O wzrastającej roli tego parametru jako ukazującego współzależności zastawkowo-komorowo-tętnicze, tak ważne w pełnej ocenie wady, świadczy fakt ujęcia go, jako pomocnego w klasyfikacji stopnia zaawansowania AS, w Europejskich Wytycznych Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (EACVI) i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (ASE) [33].

Aktualnie w literaturze naukowej pojawiają się prace, w których poruszany jest temat współzależności pomiędzy sz.t. a obecnością zwężenia zastawki aortalnej i jej zaawansowania, ale wyniki tych badań są niejednoznaczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak i coraz silniejszą pozycję sztywności tętnic w patomechanizmie chorób sercowo-naczyniowych, w tym również w zwężeniu zastawki aortalnej, chciałam podjąć się realizacji takiego tematu pracy doktorskiej, który podejmowałby próbę oceny tych współzależności.

## **2. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ. CELE PRACY.**

### **2.1. Uzasadnienie podjęcia badań**

Nieustannie poszukuje się nowych wskaźników, które identyfikowałyby pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, jeszcze bezobjawowych, ale takich, którzy mogliby odnieść istotne korzyści z wcześniejszego kierowania ich do zabiegów wymiany zastawki, w celu poprawy rokowania.

Nowoczesny pogląd na zwężenie zastawki aortalnej zakłada, że ta nabyta wada serca nie jest schorzeniem ograniczonym tylko do zwyrodnienia, najczęściej miażdżycowego, samej zastawki, ale dotyczy również całego układu sercowo-naczyniowego, zarówno „przed”, jak i „za” zastawką, tj. funkcji lewej komory i nadmiernego oporu naczyniowego.

W ostatnim czasie pojawiają się prace poświęcone ocenie sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej, ale ich wyniki są niejednoznaczne.

Zatem w niniejszej pracy doktorskiej podjęto się oceny zależności pomiędzy sztywnością tętnic ocenianą metodą echo-tracking tętnic szyjnych a obecnością i stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.

## **2.2.Cele pracy**

W niniejszej pracy doktorskiej podjęto następujące cele pracy:

1. Ocena parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami lokalnej sztywności tętnic a stopniem zaawansowania stenozы aortalnej.
3. Identyfikacja czynników wpływających na lokalną sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
4. Ocena wpływu współistniejących chorób zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe na nasilenie sztywności tętnic u pacjentów z rozpoznaną stenozą aortalną.
5. Zbadanie zależności pomiędzy wskaźnikami lokalnej sztywności tętnic a echokardiograficznymi parametrami przebudowy lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.
6. Zbadanie różnic płci w zakresie parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.



### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1. Materiał

##### 3.1.1. Grupa badana (B)

Grupę badaną (B) stanowiło 112 pacjentów (średnia wieku 73,9 lat), w tym 49 kobiet (43,8%) hospitalizowanych w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu w latach 2019-2021, u których w trakcie obserwacji szpitalnej potwierdzono, lub rozpoznano *de novo*, na podstawie badania echokardiograficznego - zwężenie zastawki aortalnej.

Grupę tę podzielono następnie na 3 podgrupy, w zależności od stopnia zaawansowania stwierdzonej stenozы aortalnej, czego dokonano na podstawie zintegrowanych danych z badania echokardiograficznego. Wyróżniono następujące podgrupy pacjentów:

- Grupę z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej (B1) – którą stanowiło 33 pacjentów (średnia wieku 73,5 lat), w tym 14 kobiet (42,4%), u których podstawowe parametry oceniające stopień zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej wynosiły: maksymalna prędkość przepływu przez zastawkę aortalną ( $v_{max}$ ) - 2-3 m/s, średni gradient przepływu przez zastawkę (MPG) wynosił  $< 25$  mmHg, a gradient maksymalny (PPG) mieścił się w granicach 16-36 mmHg
- Grupę z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej (B2) – w skład której wchodziło 28 pacjentów (średnia wieku 78,1 lat), w tym 13 kobiet (46,4% grupy); u pacjentów tych parametry przepływu przez zastawkę aortalną kształtowały się następująco:  $v_{max}$  w granicach 3-4 m/s, MPG 25-40 mmHg, PPG 36-60mmHg
- Grupę z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej (B3) – którą stanowiło 51 pacjentów (średnia wieku 71,9 lat), w tym 22 kobiety (43,1 % grupy); do grupy tej zakwalifikowani zostali chorzy, u których stwierdzono następujące parametry przepływu przez zastawkę aortalną:  $v_{max} > 4$  m/s, MPG  $> 40$  mmHg, PPG  $> 60$  mmHg; w tej grupie uwzględniono również 4 pacjentów, u których rozpoznano ciężką stenozę aortalną niskogradientową, niskoprzeplywową (wówczas parametry ich przepływu przez zastawkę prezentowały się następująco: SVI  $\leq 35$  mL/m<sup>2</sup>,  $v_{max} < 4$  m/s, MPG  $< 40$  mmHg, PPG  $< 60$  mmHg)

### **3.1.2. Grupa kontrolna (K)**

Do grupy kontrolnej (K) włączono 60 pacjentów, w wieku średnim 64,2 lata, wśród których kobiety stanowiły 50% grupy. U pacjentów tych po wykonaniu badania echokardiograficznego wykluczono zwężenie zastawki aortalnej, natomiast w toku hospitalizacji stwierdzono obecność czynników ryzyka s-n, i/lub rozpoznano choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardio-vascular disease*, CVD); należały do nich m.in.: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca t. 2 (ang. *diabetes mellitus*, DM), choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD) i/lub przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD).

### **3.1.3. Grupa zdrowa (Z)**

W skład grupy zdrowej (Z) wchodziło 44 ochotników (średni wiek 47,1 lat; ilość kobiet w grupie 28 – 63,6%), u których w wyniku badania podmiotowego i przedmiotowego nie stwierdzono CVD ani obecności czynników ryzyka s-n. Osoby te zbadane były wcześniej, a ich dane i wyniki badań - włączone do bazy Pracowni Echokardiografii Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu.

### **3.1.4. Kryteria wyłączenia z udziału w badaniu**

Czynnikami wykluczającymi możliwość udziału w badaniu były: wiek < 18 r.ż.; brak współpracy z pacjentem i brak zgody na badanie; utrwalone arytmie nadkomorowe (w tym przede wszystkim migotanie przedsionków, jak i liczna pojedyncza ekstrasystolia nadkomorowa lub komorowa, zakłócająca miarowość rytmu i uniemożliwiająca w ten sposób wykonanie wiarygodnych pomiarów parametrów sztywności tętnic), ostre stany kardiologiczne (w tym: ostry zawał serca, wstrząs, ostra lewokomorowa niewydolność serca czy skrajna dekompenacja przewlekłej niewydolności serca, bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego wymagające zabezpieczenia stymulacją czasową; wcześniejsze interwencje kardiochirurgiczne na zastawce aortalnej).

## **3.2. Metody**

### **3.2.1. Badanie podmiotowe**

Z każdym spośród włączonych do badania pacjentów przeprowadzono wywiad podmiotowy, na podstawie którego zidentyfikowano obecne wcześniej czynniki ryzyka s-n

i choroby przewlekłe, rozpoznane i leczone wcześniej, tj. nadciśnienie tętnicze, cukrzycę t.2.(leczoną dietą, doustnymi lekami hipoglikemizującymi i/lub insuliną), hiperlipidemię, przewlekłą chorobę nerek, niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF) czy przewlekły zespół wieńcowy (w tym przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa czy kardiochirurgiczna lub obecne objawy dławicy piersiowej stabilnej).

Ponadto od każdego pacjenta zebrano dokładny wywiad dotyczący prezentowanych objawów klinicznych, w tym w szczególności związanych ze stenozą aortalną takich jak: objawy upośledzenia tolerancji wysiłku, zwiększonej męczliwości czy duszności wysiłkowej spełniającej kryteria klasyfikacji w niewydolności serca wg klasy NYHA (ang. *New York Heart Association*, NYHA), objawy dławicy piersiowej, odczuwalnej arytmii, zasłabnięć i/lub omdleń.

### **3.2.2. Badanie przedmiotowe**

U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu przeprowadzono pełne badanie przedmiotowe, w tym w szczególności osłuchiwanie tonów serca i identyfikację szmerów nad zastawką aortalną. Ponadto zwracano uwagę na objawy dekompensacji HF (tj. cechy zastojów w krążeniu płucnym, ściszenie szmeru pęcherzykowego – ewentualny płyn w jamach opłucnowych, wodobrzusze, obrzęki obwodowe).

U wszystkich włączonych do badania osób dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) certyfikowanym automatycznym aparatem Omron na tętnicy ramieniowej, wynik uśredniano spośród dwóch pomiarów. Wartości ciśnienia tętna (PP) obliczano wg wzoru:  $PP = SBP - DBP$  [mmHg].

Zbadano również masę ciała i wzrost pacjentów, co pozwoliło na obliczenie wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) wg wzoru:  $BMI = \text{waga} / \text{wzrost}^2$  [kg/m<sup>2</sup>].

### **3.2.3. Badania biochemiczne**

U wszystkich pacjentów w grupie badanej (B) i kontrolnej (K) dokonywano oznaczeń podstawowych parametrów badań laboratoryjnych, będących standardem w pełnej ocenie chorych z AS, w tym m.in.:

- wartości NT-proBNP (N-końcowy fragment mózgowego propeptydu natriuretycznego typu B) [pg/ml] (podstawowy zakres normy < 300 pg/ml, wymaga on jednak korekcji względem wieku i płci)

- podstawowy profil lipidowy, z normami przyjętymi dla pacjentów z rozpoznaną CVD: cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*, TC) - norma < 190 mg/dl, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) - norma < 55 mg/dl dla pacjentów bardzo dużego ryzyka s-n, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) - norma > 40 mg/dl i triglicerydy (ang. *triglyceride*, TG) - norma < 150 mg/dl
- poziom glukozy oznaczanej przy przyjęciu [mg/dl], zakres normy na czczo: 70-99 mg/dl
- stężenie kreatyniny [mg/dl], zakres normy 0,5-0,9 mg/dl i eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>], zakres normy > 90 [.]

### 3.2.4. Badanie echokardiograficzne

Wszyscy pacjenci mieli wykonywane badane echokardiograficzne. Badania przeprowadzono przy użyciu aparatu ultrasonograficznego Vivid 9 firmy GE.

Podstawowe pomiary wielkości jam serca, zgodnie z przyjętymi zaleceniami, dokonywane były w obrazowaniu dwuwymiarowym w projekcji przymostkowej w osi długiej, w badaniu wykorzystano wyniki wymiarów: końcoworozkurczowego lewej komory (ang. *left ventricle end-diastolic diameter*, LVEDd) norma < 56 mm, grubości przegrody międzykomorowej (ang. *intraventricular septum diastolic diameter*, IVSDd) norma < 11 mm, opuszki aorty wstępującej (Ao-op) norma < 40mm i jej części tubularnej (Ao-tub) norma < 38 mm oraz lewego przedsionka (ang. *left atrium*, LA) norma < 40 mm.

Oceny funkcji skurczowej lewej komory dokonywano na podstawie obliczenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) będącej stosunkiem objętości wyrzutowej i objętości końcoworozkurczowej lewej komory. Parametr ten obliczany był metodą Simpsona, tj. dwupłaszczyznowego sumowania dysków, bazującą na obrysie zarysu wsierdzia lewej komory w jej fazie końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej, w projekcjach koniuszkowych czterojamowej i dwujamowej. Na podstawie wartości LVEF pacjenci z rozpoznaniem HF kwalifikowani byli do odpowiednich grup: niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) gdzie LVEF wynosi  $\geq 50\%$ , z frakcją wyrzutu łagodnie obniżoną 40-50% (ang. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF) i niewydolności serca z

obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) gdzie LVEF wynosi  $< 40\%$ .

Kolejnymi parametrami echokardiograficznymi były parametry funkcji rozkurczowej lewej komory, którą szacowano na podstawie konwencjonalnych parametrów doplerowskich napływu mitralnego i doplera tkankowego prędkości pierścienia mitralnego, a także maksymalnej prędkości fali zwrotnej trójdzielnej (norma  $< 2,8$  m/s) i wskaźnika objętości lewego przedsionka (norma  $< 34$  ml/m<sup>2</sup>). Najpierw określano prędkość maksymalną fali wczesnego napływu mitralnego w rozkurczu (fala E) oraz prędkość maksymalną fali napływu przedsionkowego w rozkurczu (fala A) techniką doplera pulsacyjnego, następnie obliczano ich iloraz tj. parametr E/A, który wykorzystywany był jako pierwszy z kilku elementów przy kwalifikacji do odpowiednio stopnia zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej. W dalszej kolejności oceniano prędkości miokardialne techniką doplera tkankowego, tj. falę e' - wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (wartość uśrednioną uzyskiwano z pomiaru e' przegrodowego – norma  $> 7$  cm/s i e' boczny – norma  $> 10$  cm/s), co pozwoliło na ocenę parametru E/e' średniego (ilorazu maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego do uśrednionej wartości wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego), który odzwierciedla ciśnienie napełniania lewej komory (norma  $\leq 8$ ; wartości 9-12 – spełniające kryteria rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej 2. stopnia; wartości  $\geq 13$  odzwierciedlające wysokie ciśnienie napełniania lewej komory i dysfunkcję rozkurczową 3. stopnia [104]). Na podstawie zintegrowanej oceny wszystkich powyższych parametrów dokonywano klasyfikacji do odpowiedniego stopnia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, tj. stopnia 1. – odpowiadającego zaburzonej relaksacji mięśnia sercowego ( $E/A < 0,8$ ;  $e'_{\text{przegrodowy}} < 8$  cm/s;  $E/e'_{\text{średni}} \leq 8$ ), stopnia 2. – zaburzeń typu pseudonormalizacji ( $E/A - 0,8 - 1,5$ ;  $e'_{\text{przegrodowy}} < 8$  cm/s;  $E/e'_{\text{średni}} 9-12$ ) i stopnia 3. – zaburzeń restrykcji mięśnia sercowego ( $E/A \geq 2$ ,  $e'_{\text{przegrodowy}} < 8$  cm/s;  $E/e'_{\text{średni}} \geq 13$ ).

Badanie echokardiograficzne było podstawowym narzędziem diagnostycznym w ocenie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. Na jego podstawie dokonywano zarówno oceny morfologicznej zastawki, z identyfikacją ilości jej płatków, nasilenia zmian ateromatycznych zastawki i określenia stopnia ograniczenia ruchomości płatków. Szacowanie stopnia nasilenia zwężenia zastawki aortalnej dokonywano na podstawie pomiarów doplerowskich z uwzględnieniem w szczególności v max, MPG i PPG (jak podano powyżej).

### 3.2.5. Badanie wskaźników sztywności tętnic

Oceny parametrów lokalnej sztywności tętnic dokonywano w Pracowni Echokardiografii Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu metodą echo-tracking, przy pomocy głowicy liniowej o częstotliwości > 7 MHz z użyciem aplikacji e-Tracking wysokiej rozdzielczości, zawartej w oprogramowaniu aparatu ultrasonograficznego Hitachi LISENDO 880. W pracy Magda i wsp. opublikowano dane świadczące o zadowalającej powtarzalności metody echo-tracking [105].

Uzyskiwany w czasie badania ciągły pomiar (dokonywany przez aparat) zmian średnicy tętnicy, który analogiczny jest do zmian ciśnienia wewnątrznaczyniowego, umożliwia wygenerowanie fali tych zmian, a następnie jej automatyczną zamianę na falę ciśnienia tętniczego (poprzez odpowiednie dostosowanie największych i najmniejszych wartości średnicy naczynia, do skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, uzyskiwanego z pomiarów na tętnicy ramieniowej, którego wartość wprowadza się do obliczeń) [77, 106]. Zależność ciśnienie-średnica w tętnicach szyjnych praktycznie uważa się za liniową [77, 106]. Krzywa e-Tracking uzyskiwana z badania podobna jest do zapisu fali tętna z tętnicy szyjnej [53, 77].

Badanie wykonywano w pozycji na wznak po kilkuminutowym odpoczynku, na prawej tętnicy szyjnej wspólnej. Po identyfikacji tętnicy, pomiarów dokonywano w jej przekroju podłużnym ok 1-2 cm od bifurkacji, gdzie umieszczano bramkę pomiarową i lokalizowano ją w obrębie bliższej i dalszej ściany tętnicy. Następnie dzięki zastosowanej aplikacji i pomiarom dokonywanym przez aparat w okresie 5-10 cykli pracy serca i po wprowadzeniu średnich wartości SBP i DBP (z dwóch pomiarów) uzyskiwano wykreślaną automatycznie przez aparat krzywą tych zmian [77] oraz wyliczone wskaźniki sztywności tętnic.

Do parametrów lokalnej sz.t. oznaczanych techniką e-Tracking zaliczamy [77, 85]:

- wskaźnik sztywności  $\beta$  (beta) (ang. *stiffness parametr*) – zaproponowany przez Hayashi i wsp. [107]; będący stosunkiem logarytmu naturalnego zmian ciśnienia, do zmian średnicy naczynia w skurczu i rozkurczu; im większa sz.t. tym wyższa wartość wskaźnika  $\beta$ ; jego znaczenie jest tym większe, gdyż jest on parametrem niezależnym od wartości ciśnienia krwi w czasie pomiaru [107];

$$\beta = \ln (SBP/DBP) / [(Ds-Dd)/ Dd]$$

gdzie: ln – logarytm naturalny, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, Ds - średnica tętnicy w czasie skurczu serca, Dd – średnica tętnicy w czasie rozkurczu serca;

- $E_p$  – moduł Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon (ang. *pressure-strain elasticity modulus*), będący odzwierciedleniem zmiany ciśnienia niezbędnego do teoretycznego 100% rozciągnięcia naczynia od średnicy spoczynkowej, przy ustalonej długości naczynia;

$$E_p = (SBP-DBP) / [(D_s-D_d)/ D_d]$$

gdzie: SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze,  $D_s$  - średnica tętnicy w czasie skurczu serca,  $D_d$  – średnica tętnicy w czasie rozkurczu serca;

- AC – wskaźnik podatności tętnicy (ang. *arterial compliance*) – odpowiadający bezwzględnej zmianie średnicy naczynia dla danej zmiany ciśnienia; określany na podstawie pola przekroju poprzecznego tętnicy i zmiany ciśnienia;

$$AC = \pi (D_s \times D_s - D_d \times D_d) / [4 \times (SBP-DBP)]$$

gdzie: SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze,  $D_s$  - średnica tętnicy w czasie skurczu serca,  $D_d$  – średnica tętnicy w czasie rozkurczu serca;

- $PWV_\beta$  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (ang. *one point pulse wave velocity*) – parametr unikalny, związany z właściwościami elastycznymi tętnicy charakterystycznymi dla jej danego odcinka; obliczany przy wykorzystaniu wskaźnika  $\beta$ , zależny m.in. od wartości ciśnienia rozkurczowego krwi;

$$PWV_\beta = \sqrt{(\beta \times DBP / 2 \times \rho)}$$

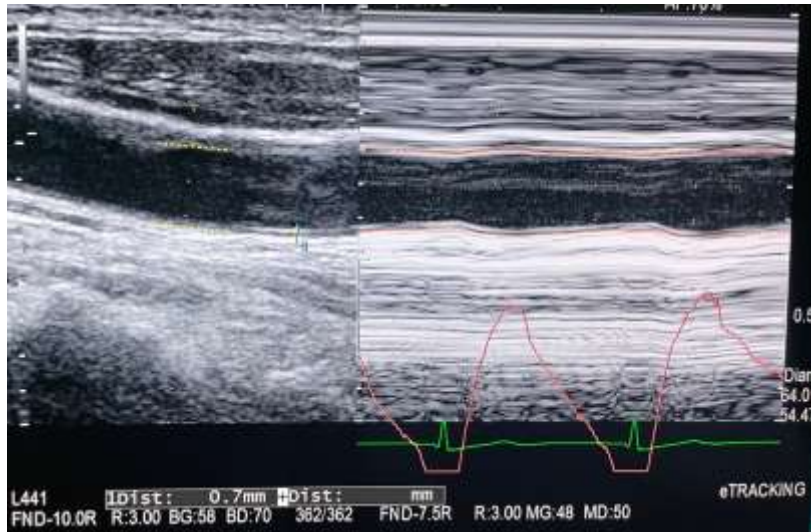
gdzie:  $\beta$  - wskaźnik sztywności, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze,  $\rho$ - gęstość krwi (1050 kg/m<sup>3</sup>);

- AI – wskaźnik wzmocnienia (ang. *augmentation index*) – czyli parametr odbicia fali tętna i surogat sz.t., obrazujący proporcję fali odbitej do ciśnienia tętna (PP), wyrażony jako procent PP; jego wartość zależy od czasu wyrzutu lewej komory i czasu powrotu fali odbitej [58]; określany jako

$$AI = \Delta P / PP$$

gdzie:  $\Delta P$  – ciśnienie wzmocnienia, czyli różnica między drugim a pierwszym szczytem skurczowym fali tętna ( $\Delta P = P_2 - P_1$ ), PP – ciśnienie tętna.

Ryciny nr 7. i 8. przedstawiają pomiary parametrów sztywności tętnic metodą echo-tracking



**Rycina nr 7.** Pomiar wskaźników sztywności prawej tętnicy szyjnej wspólniej metodą echo-tracking. Po lewej: ustawienie bramki pomiarowej wzdłuż ścian tętnicy. Po prawej: uzyskanie krzywej fali tętna; badania własne.



**Rycina nr 8.** Wartości wskaźników sztywności prawej tętnicy szyjnej wspólniej uzyskane automatycznie metodą echo-tracking, w tym wskaźnik sztywności  $\beta$ , Ep, AC, AI i PWV $\beta$ ; P\_max- skurczowe ciśnienie tętnicze; P\_min- rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR- tętno

Wszyscy pacjenci poddani badaniu niniejszej pracy doktorskiej wyrazili na udział w nim świadomą zgodę, którą podpisali na piśmie. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



### 3.3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wyników badań klinicznych przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA v. 12

Dla wszystkich cech ilościowych (np. wiek, LVEF itp.) sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym. Ocenę zgodności przeprowadzono, w zależności od liczności próby, testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa lub testem Shapiro-Wilka. Jako krytyczny poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ . Jednorodność wariancji sprawdzono testem Levene'a.

Parametry (zmienne) ilościowe przedstawiono w tabelach w postaci wartości średnich ( $M$ ), odchyłeń standardowych ( $SD$ ), median ( $Me$ ), kwartyli dolnych ( $Q1$ ) i górnych ( $Q3$ ) oraz wartości ekstremalnych: najmniejszych ( $Min$ ) i największych ( $Max$ ).

Zmienne jakościowe, nominalne (np. *pleć*) przedstawiono w tabelach wielodzielczych (kontyngencji) w postaci liczebności ( $n$ ) i wskaźników struktury (%). Do oceny istotności i siły związku między dwiema zmiennymi wykorzystano test niezależności chi-kwadrat Pearsona.

Istotność różnic wartości średnich w dwóch grupach dla zmiennych ilościowych spełniających założenia normalności rozkładu badanej zmiennej weryfikowano za pomocą testu t-Studenta, a dla większej ilości grup – testem ANOVA. W przypadku braku spełnienia założenia normalności rozkładu korzystano z testu U'Manna-Whitneya, a dla większej ilości grup – z testu ANOVA RANG – Kruskala-Wallisa.

W przypadku stwierdzenia istotności statystycznych w testach ANOVA – wykonywano analizę post-hoc, odpowiednio testem Newmana-Keulsa dla zmiennych o rozkładzie normalnym lub testem mediany dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego.

Do oceny siły i kierunku zależności liniowej między dwiema zmiennymi ciągłymi o rozkładzie normalnym wykorzystano analizę korelacji – wyznaczono wartości współczynnika korelacji liniowej Pearsona  $r$ , a dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym od normalnego – Spearmana  $r$ .

W celu oceny zmiennej niezależnej (np. *LDL*) na wartość rozpatrywanej zmiennej zależnej (np. wartość parametru *Ep*) wykonywano jednoczynnikową analizę wariancji. Zmienne, które wykazywały istotny statystycznie wpływ poddawano następnie

wieloczynnikowej analizie wariancji. Wyniki przedstawiono w postaci wartości współczynnika  $b$  (*beta*).

Wszystkie wyniki zastosowanych testów statystycznych uznawano za istotne, gdy prawdopodobieństwo testowe wynosiło  $p < 0,05$ .

## 4. WYNIKI

### 4.1. Charakterystyka kliniczna

Wśród osób zbadanych wyróżniono trzy grupy, tj.:

- grupę badaną (B) - pacjentów z rozpoznaniem zwężeniem zastawki aortalnej (B; n=112)
- grupę kontrolną (K) - pacjentów bez stenozы zastawki aortalnej, z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (s-n), i/lub rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD) (K; n=60);
- grupę zdrową (Z), którą stanowili zdrowi ochotnicy, u których w wyniku badania podmiotowego i przedmiotowego nie stwierdzono schorzeń układu sercowo-naczyniowego (Z; n=44).

Ponadto grupę pacjentów ze stenozą aortalną (B), podzielono w dalszej kolejności na trzy podgrupy pod względem stopnia zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej, na grupę ze stenozą łagodną (B1; n=33), umiarkowaną (B2; n=28) i ciężką (B3; n=51).

#### 4.1.1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Szczegółowa charakterystyka kliniczna grupy badanej pacjentów ze stenozą aortalną, z podziałem na podgrupy pod względem stopnia zaawansowania wady na stenozę łagodną (B1), umiarkowaną (B2) i ciężką (B3) została przedstawiona w tabeli nr. 1.

**Tabela nr 1.** Charakterystyka kliniczna pacjentów ze stenozą aortalną

Zmienna	Grupa B n=112	Grupa B1 n=33	Grupa B2 n=28	Grupa B3 n=51
Wiek	73,9 ± 10,3	73,5 ± 11,4	78,1 ± 7,2	71,9 ± 10,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,0 ± 5,3	28,7 ± 4,8	29,6 ± 6,7	26,7 ± 4,5
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Płeć żeńska	49 (43,8)	14 (42,4)	13 (46,4)	22 (43,1)
Nadciśnienie tętnicze	96 (85,7)	28 (84,8)	27 (96,4)	41 (80,4)
Cukrzyca	46 (41,1)	13 (39,4)	15 (53,6)	18 (35,3)
Przewlekła choroba nerek	52 (46,4)	17 (51,5)	14 (50,0)	21 (41,2)
Choroba wieńcowa	69 (61,6)	17 (51,5)	20 (71,4)	32 (62,7)
Rozpoznanie HF	64 (57,1)	20 (60,6)	18 (64,3)	26 (51,0)
HFpEF	37 (57,8)	9 (45)	15 (83,3)	13 (50,0)
HFmrEF	11 (17,2)	4 (20)	0	7 (26,9)
HFrEF	16 (25,0)	7 (35)	3 (16,7)	6 (23,1)
Obecność objawów AS	101 (90,2)	30 (90,9)	26 (92,9)	45 (88,2)

<b>Objawy HF</b>	70 (62,5)	18 (60,0)	15 (57,7)	37 (72,5)
<b>Dławica piersiowa</b>	36 (32,1)	7 (23,3)	11 (42,3)	18 (35,3)
<b>Zasłabnięcia, omdlenia</b>	22 (19,6)	7 (23,3)	7 (26,9)	8 (15,7)

Objaśnienia skrótów: **n**- liczba pacjentów; (%) – odsetek; **AS** – stenozą aortalną; **Grupa B** – pacjenci ze stenozą aortalną AS, **Grupa B1**- pacjenci z łagodną AS, **Grupa B2** – pacjenci z umiarkowaną AS; **Grupa B3** – pacjenci z ciężką AS; **BMI** – indeks masy ciała, **HF** – niewydolność serca; **HFpEF** – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory; **HFmrEF** – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory; **HFrEF** – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

W grupie badanej więcej było mężczyzn (63 osoby, 56,2% grupy badanej) niż kobiet, podobnie w każdej z pogrup pacjentów podzielonych pod względem stopnia zaawansowania wady, to mężczyźni stanowili większy odsetek chorych (największy w grupie z łagodną stenozą aortalną – tj.57,6%).

W grupie badanej średnia wieku wynosiła 73,9±10,3 lat, najstarsi byli pacjenci z grupy stenozy umiarkowanej - 78,1 ± 7,2 lat, najmłodszy chorzy z grupy z ciężką stenozą aortalną 71,9±10,5 lat. Średnie BMI w grupie badanej wynosiło 28,0±5,3 kg/m<sup>2</sup>, największe było w grupie stenozy umiarkowanej (29,6±6,7 kg/m<sup>2</sup>), a najmniejsze w grupie stenozy ciężkiej (26,7±4,5 kg/m<sup>2</sup>).

Z rozpoznawanych w wywiadzie chorób współistniejących w grupie badanej dominowało nadciśnienie tętnicze (średnio występowało u 85,7% chorych) oraz choroba wieńcowa (w 61,6 % przypadków w grupie B).

Rozpoznanie przewlekłej niewydolności serca (HF) przy podziale na podgrupy – najczęściej dotyczyło pacjentów z grupy stenozy umiarkowanej (u 64,3% pacjentów), a średnio w całej grupie badanej obejmowało 57,1 % chorych. W każdej z analizowanych podgrup pacjentów, dominowało rozpoznanie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF); największy odsetek tj. 83,3% stanowili pacjenci z grupy stenozy umiarkowanej, a łącznie w całej grupie badanej odsetek ten wynosił 57,8 % chorych. Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) występowała u 25% chorych ze stenozą aortalną.

Obecność objawów klinicznych wady zgłaszała zdecydowana większość chorych (od 88,2% w grupie stenozy ciężkiej, do 90,9% w grupie z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej; łącznie w całej grupie badanej odsetek ten wynosił 90,2% chorych). Wśród wszystkich pacjentów ze stenozą aortalną jedynie 11 (co stanowiło 9,8% całej grupy badanej) deklaroowało dotychczas bezobjawowy przebieg wady. W zdecydowanej większości pacjenci symptomatyczni prezentowali objawy niewydolności serca (w całej grupie badanej u 62,5%

grupy; największy odsetek tj. 72,5% obserwowano w grupie stenozy ciężkiej), rzadziej, tj. u 32,1% pacjentów z całej grupy badanej występowały objawy dławicy piersiowej, a u 19,6% w grupie badanej objawy związane były z zasłabnięciami i/lub omdleniami.

Szczegółowa charakterystyka wartości parametrów ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z grupy badanej, została przedstawiona w tabeli nr 2.

**Tabela nr 2.** Charakterystyka wartości parametrów ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z AS

Zmienna	Grupa B n=112	Grupa B1 n=33	Grupa B2 n=28	Grupa B3 n= 51
<b>SBP</b> [mmHg] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	133,9 ± 19,8 136,0 [122,5; 145] 80,0 – 202,0	136,1 ± 18,5 136,0 [124; 146] 97,0 – 202,0	137,3 ± 21,0 136,0 [126,5; 148] 80,0 – 189,0	130,7 ± 19,8 136,0 [113; 142] 86,0 – 181,0
<b>DBP</b> [mmHg] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	81,6 ± 11,4 81,0 [74,0; 89,0] 48,0 – 110,0	84,8 ± 12,6 84,0 [77,0; 93,0] 48,0 – 108,0	81,4 ± 12,8 79,0 [74,0; 89,0] 58,0 – 110,0	79,6 ± 9,4 81,0 [73,0; 88,0] 58,0 – 95,0
<b>PP</b> [mmHg] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	52,3 ± 14,2 50,5 [44,5; 61,0] 22,0 – 98,0	51,3 ± 12,5 49,0 [45,0; 57,0] 27,0 – 94,0	55,9 ± 13,3 53,5 [47,5; 65,5] 22,0 – 81,0	51,1 ± 15,5 50,0 [40,0; 60,0] 26,0 – 98,0

Objaśnienia skrótów: **n**- liczba pacjentów; **AS** – stenozą aortalną, **B** – grupa badana ze stenozą aortalną; **B1**- grupa z łagodną AS, **B2**- grupa z umiarkowaną AS, grupa; **B3** – grupa z ciężką AS; **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;

Średnie wartości skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego krwi we wszystkich opisywanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej mieściły się w granicach przyjętych norm tj. < 140/90 mmHg; w całej grupie badanej wartości te wynosiły średnio: SBP - 133,9±19,8 mmHg, a DBP - 81,6±11,4 mmHg. Zaznaczyć trzeba, że 85,7% pacjentów z grupy badanej miało rozpoznane i leczone nadciśnienie tętnicze.

Wartość średnia ciśnienia tętna (PP) kształtowała się od najmniejszej w grupie stenozy ciężkiej (51,1±15,5 mmHg), do największej w grupie stenozy umiarkowanej (55,9±13,3 mmHg), a w całej grupie badanej średnio wynosiła 52,3±14,2mmHg.

#### 4.1.2. Charakterystyka kliniczna grupy kontrolnej i zdrowej

Do grupy kontrolnej, pacjentów bez stenozy zastawki aortalnej, z obecnymi czynnikami ryzyka s-n, i/lub rozpoznanymi CVD, zakwalifikowano 60 pacjentów, odsetek kobiet i mężczyzn pozostawał taki sam. Średnia wieku tych pacjentów wynosiła 64,2 ± 7,6 lata, a

średnie BMI  $28,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ . Wartości średnie SBP wynosiły  $137,6 \pm 16,3 \text{ mmHg}$ , DBP –  $74,9 \pm 9,9 \text{ mmHg}$ , a PP –  $62,7 \pm 14,3 \text{ mmHg}$ .

Spośród tej grupy chorych u 43 pacjentów (tj. 71,7% grupy) rozpoznane było nadciśnienie tętnicze, a u 32 (tj. 53,3%) - cukrzyca.

W grupie zdrowej, do której włączono 44 osoby, średnia wieku wynosiła  $47,1 \pm 11,6$  lat. Większość grupy stanowiły kobiety (28 osoby, tj. 63,6% grupy), a średnie BMI wynosiło  $26,2 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ . Wartości średnie SBP kształtowały się na poziomie  $125,1 \pm 13,7 \text{ mmHg}$ , DBP – na poziomie  $77,2 \pm 9,1 \text{ mmHg}$ , a średnie wartości PP wynosiły  $47,9 \pm 10,1 \text{ mmHg}$ .

Szczegółowa charakterystyka wartości parametrów klinicznych grupy kontrolnej i zdrowej oraz porównanie tych parametrów pomiędzy grupami B, K i Z zostało przedstawione w tabeli nr 3.

**Tabela nr 3.** Charakterystyka wartości parametrów klinicznych pacjentów z grup B, K, Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą  
Test mediany

Zmienna	Grupa B n=112	Grupa K n=60	Grupa Z n=44	B vs K p	B vs Z p	Z vs K p
<b>Wiek</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$73,9 \pm 10,3$ 74 [68,5; 82] 45 – 94	$64,2 \pm 7,6$ 64 [58; 70,5] 47 – 80	$47,1 \pm 11,6$ 44,5 [36; 58] 26 – 67	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$28,0 \pm 5,3$ 28,0 [24,0; 31,0] 17,0 – 53,0	$28,8 \pm 4,5$ 28,0 [26,0; 31,0] 22,0 – 47,0	$26,2 \pm 3,5$ 26,0 [24,0; 28,2] 19,6 – 36,0	0,51	0,13	<b>0,01</b>
<b>SBP</b> [mmHg] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$133,9 \pm 19,8$ 136,0 [122,5; 145] 80,0 – 202,0	$137,6 \pm 16,3$ 137,0 [126; 149] 109,0 – 186,0	$125,1 \pm 13,7$ 124,5 [117,5; 136] 95,0 – 161,0	0,78	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>DBP</b> [mmHg] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$81,6 \pm 11,4$ 81,0 [74,0; 89,0] 48,0 – 110,0	$74,9 \pm 9,9$ 75,0 [68,5; 83,5] 54,0 – 96,0	$77,2 \pm 9,1$ 74,5 [70,5; 84,0] 63,0 – 96,0	<b>0,001</b>	<b>0,0049</b>	ns
<b>PP</b> [mmHg] M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$52,3 \pm 14,2$ 50,5 [44,5; 61,0] 22,0 – 98,0	$62,7 \pm 14,3$ 60,5 [53,0; 69,5] 40,0 – 110,0	$47,9 \pm 10,1$ 47,0 [42,0; 56,5] 20,0 – 65,0	<b>&lt;0,001</b>	0,28	<b>&lt;0,001</b>

Objaśnienia skrótów: **n**- liczba pacjentów; **B** – grupa badana ze stenozą aortalną; **K** – grupa kontrolna; **Z** – grupa zdrowa; **BMI**- wskaźnik masy ciała; **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **ns** – nieistotne statystycznie; **p**- poziom istotności, test mediany **Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$

Pacjenci z grupy badanej byli istotnie starsi zarówno od pacjentów z grupy kontrolnej (średnia wieku wynosiła  $73,9 \pm 10,3$  lat vs  $64,2 \pm 7,6$  lat;  $p < 0,001$ ), jak i z grupy zdrowej (średni wiek wynosił  $73,9 \pm 10,3$  lat vs  $47,1 \pm 11,6$  lat;  $p < 0,001$ ). Podobnie, pacjenci z grupy kontrolnej również byli istotnie starsi w porównaniu do osób z grupy zdrowej ( $64,2 \pm 7,6$  lat vs  $47,1 \pm 11,6$  lat;  $p < 0,001$ ).

Zarówno pomiędzy grupą badaną i kontrolną, jak i pomiędzy grupą badaną i zdrową nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości średnich wskaźnika BMI, natomiast wartości średnie BMI były istotnie statystycznie większe w grupie kontrolnej niż w grupie zdrowej ( $28,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$  vs  $26,2 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,01$ ).

W grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości średnie DBP w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej ( $81,6 \pm 11,4 \text{ mmHg}$  vs  $74,9 \pm 9,9 \text{ mmHg}$ ;  $p = 0,001$ ). W porównaniu natomiast z pacjentami z grupy zdrowej, w grupie badanej wykazano istotnie wyższe zarówno średnie wartości SBP ( $133,9 \pm 19,8 \text{ mmHg}$  vs  $125,1 \pm 13,7 \text{ mmHg}$ ;  $p = 0,004$ ), jak i DBP ( $81,6 \pm 11,4 \text{ mmHg}$  vs  $77,2 \pm 9,1 \text{ mmHg}$ ;  $p = 0,0049$ ). Pomiedzy pacjentami z grupy zdrowej i kontrolnej wykazano istotnie różne wartości średnie SBP, wyższe w grupie kontrolnej ( $137,6 \pm 16,3 \text{ mmHg}$  vs  $125,1 \pm 13,7 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0,001$ ).

Wartości średnie ciśnienia tętna (PP) były istotnie niższe w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej ( $52,3 \pm 14,2$  vs  $62,7 \pm 14,3 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0,001$ ). Istotne różnice w zakresie wartości średnich PP dotyczyły również porównania pomiędzy grupami kontrolną i zdrową, wartości wyższe stwierdzono w grupie kontrolnej ( $62,7 \pm 14,3 \text{ mmHg}$  vs  $47,9 \pm 10,1 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0,001$ ).

## **4.2. Charakterystyka parametrów biochemicznych**

### **4.2.1. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy badanej, kontrolnej i zdrowej**

#### **4.2.1.1. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy badanej**

Szczegółowa charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie badanej została zamieszczona w tabeli nr 4.

**Tabela nr 4.** Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy badanej (B; n=112)

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
NT-proBNP [pg/ml]	4058,2	1146,0	30,0	61497,0	258,0	3828,0	8624,0
TC [mg/dl]	159,1	151,0	91,0	314,0	125,0	186,0	43,3
LDL-C [mg/dl]	80,5	75,0	18,0	164,0	54,0	102,0	34,5
HDL-C [mg/dl]	49,5	47,0	12,0	97,0	42,0	57,0	14,0
TG [mg/dl]	138,0	116,0	37,0	582,0	80,0	160,0	89,2
Glukoza [mg/dl]*	129,5	112,0	79,0	341,0	102,0	144,5	44,6
Kreatynina [mg/dl]	1,2	1,0	0,6	4,6	0,9	1,4	0,5
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	64,3	63,0	13,0	107,0	49,0	81,0	21,3

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana, **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

Wśród parametrów biochemicznych ocenionych u pacjentów w grupie badanej uwagę zwracały podwyższone znacznie powyżej normy średnie wartości stężeń NT-proBNP.

#### 4.2.1.2. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy kontrolnej

Szczegółowa charakterystyka parametrów biochemicznych u pacjentów z grupy kontrolnej została przedstawiona w tabeli nr 5.

**Tabela nr 5.** Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy kontrolnej (K; n=60)

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
TC [mg/dl]	205,7	202,5	114,1	397,0	182,9	226,5	42,0
LDL-C [mg/dl]	121,6	122,1	41,2	299,0	102,5	139,7	36,8
HDL-C [mg/dl]	54,1	50,3	30,0	102,8	44,3	60,5	14,4
TG [mg/dl]	150,3	133,0	40,0	517,0	90,8	180,2	88,2
Glukoza [mg/dl]*	104,9	98,0	78,0	166,0	93,0	117,0	19,3
Kreatynina [mg/dl]	0,9	0,9	0,6	1,6	0,7	1,1	0,2

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **K** – grupa kontrolna, **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy;

U pacjentów w grupie kontrolnej, z ocenionych parametrów biochemicznych uwagę zwracały średnie wartości stężenia LDL-C wynoszące 121,6mg/dl, istotnie przekraczające normę zalecaną dla pacjentów z CVD i czynnikami ryzyka s-n, która dla tych chorych wynosi < 70 mg/dl.

#### 4.2.1.3. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy zdrowej.

Szczegółowa charakterystyka parametrów biochemicznych u pacjentów z grupy zdrowej została przedstawiona w tabeli nr 6.



**Tabela nr 6.** Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy zdrowej (Z; n=44)

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
TC [mg/dl]	220,3	227,0	150,0	302,7	189,5	250,0	37,2
LDL-C [mg/dl]	134,2	142,6	40,6	203,2	110,0	162,2	36,8
HDL-C [mg/dl]	59,1	58,0	24,8	98,5	45,9	68,0	18,1
TG [mg/dl]	135,0	110,1	47,4	591,2	75,6	164,1	94,9
Glukoza [mg/dl]*	92,1	93,0	62,0	119,4	84,8	98,1	11,6
Kreatynina [mg/dl]	0,8	0,8	0,0	1,2	0,7	1,0	0,2

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **Z** – grupa zdrowa, **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy;

Wśród ocenionych parametrów biochemicznych obserwowano podwyższone średnie wartości stężenia LDL-C wynoszące 134,2 mg/dl, przekraczające normę przyjętą dla osób zdrowych, tj. LDL-C < 115 mg/dl.

#### 4.2.1.4. Porównanie parametrów biochemicznych u pacjentów z grupy badanej, kontrolnej i zdrowej.

Porównanie parametrów biochemicznych pomiędzy grupą badaną, kontrolą i zdrową przedstawiono w tabeli nr 7.

**Tabela nr 7.** Porównanie parametrów biochemicznych pomiędzy grupą B, K i Z  
Test mediany

Zmienna	P B vs K	P B vs Z	P K vs Z
TC [mg/dl]	<0,001	<0,001	0,28
LDL-C [mg/dl]	<0,001	<0,001	0,29
HDL-C [mg/dl]	0,27	0,005	0,44
TG [mg/dl]	0,67	ns	0,48
Glukoza [mg/dl]*	0,002	<0,001	0,02
Kreatynina [mg/dl]	0,003	<0,001	0,51

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana; **K**- grupa kontrolna; **Z**- grupa zdrowa; **TC**- cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **ns** – nieistotne statystycznie, p=1,0, **p** – test mediany

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej p<0,05

Porównując wartości średnie lipidogramu pomiędzy badanymi grupami chorych, u pacjentów z grupy badanej, wykazano istotnie niższe wartości średnie stężenia cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C), zarówno w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (TC: 159,1±43,3mg/dl vs 205,7±42,0mg/dl, p<0,001), (LDL-C: 80,5±34,5mg/dl vs 121,6±36,8mg/dl, p<0,001), jak i w porównaniu z

pacjentami z grupy zdrowej (TC:  $159,1 \pm 43,3$  mg/dl vs  $220,3 \pm 37,2$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), (LDL-C:  $80,5 \pm 34,5$  mg/dl vs  $134,2 \pm 36,8$  mg/dl,  $p < 0,001$ ).

Istotnie niższe wartości średnie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C) w grupie badanej stwierdzono w porównaniu z pacjentami z grupy zdrowej (Z) ( $49,5 \pm 14,0$  mg/dl vs  $59,1 \pm 18,1$  mg/dl,  $p = 0,005$ ).

Co ciekawe, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich stężeń TC, LDL-C czy HDL-C, pomiędzy grupami kontrolną i zdrową; w obu tych grupach bezwzględne wartości średnie stężenia TC i LDL-C były wyższe niż w grupie badanej, a najwyższe pozostawały w grupie osób zdrowych, u których do tej pory nie stwierdzano obecności czynników ryzyka s-n, i które nie były leczone z tych wskazań.

Pacjenci ze stenozą aortalną w grupie badanej wykazywali istotnie wyższe średnie wartości glikemii przy przyjęciu, zarówno w porównaniu z grupą kontrolną ( $129,5 \pm 44,6$  mg/dl vs  $104,9 \pm 19,3$  mg/dl,  $p = 0,002$ ), jak i z grupą zdrową ( $129,5 \pm 44,6$  mg/dl vs  $92,1 \pm 11,6$  mg/dl,  $p < 0,001$ ). Również istotne statystycznie różnice w średnich wartościach glikemii przy przyjęciu stwierdzono pomiędzy grupami kontrolną i zdrową ( $104,9 \pm 19,3$  mg/dl vs  $92,1 \pm 11,6$  mg/dl,  $p = 0,02$ ), z wartościami średnimi wyższymi w grupie kontrolnej.

W grupie badanej wykazano wyższe wartości średnie stężenia kreatyniny, porównując je zarówno do pacjentów z grupy kontrolnej ( $1,2 \pm 0,5$  mg/dl vs  $0,9 \pm 0,2$  mg/dl,  $p = 0,003$ ), jak i do pacjentów z grupy zdrowej ( $1,2 \pm 0,5$  mg/dl vs  $0,8 \pm 0,2$  mg/dl,  $p < 0,001$ ).

## **4.2.2. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej**

### **4.2.2.1. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej**

Szczegółowa charakterystyka parametrów biochemicznych pacjentów z grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej została zamieszczona w tabeli nr 8.

**Tabela nr 8.** Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie B1; n=33

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
NT-proBNP [pg/ml]	2899,1	1031,5	30,0	25123,0	250,0	3119,5	5263,3
TC [mg/dl]	162,7	150,5	91,0	314,0	117,0	204,0	54,7
LDL-C [mg/dl]	79,3	77,0	18,0	147,0	50,0	92,0	35,8
HDL-C [mg/dl]	46,1	45,5	24,0	84,0	36,0	54,0	13,7
TG [mg/dl]	158,8	128,0	39,0	582,0	80,0	196,0	119,4
Glukoza [mg/dl]*	135,3	111,0	85,0	341,0	102,0	153,0	55,3
Kreatynina [mg/dl]	1,1	1,0	0,7	2,1	0,9	1,3	0,3
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	65,1	59,0	25,0	99,0	51,0	76,0	19,2

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B1** – grupa z łagodną stenozą aortalną, **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC**- cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

#### 4.2.2.2. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej

Szczegółowa charakterystyka parametrów biochemicznych pacjentów z grupy z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej została przedstawiona w tabeli nr 9.

**Tabela nr 9.** Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie B2; n=28

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
NT-proBNP [pg/ml]	3976,9	1358,0	92,0	27325,0	364,0	3342,0	7168,2
TC [mg/dl]	151,1	140,5	94,0	245,0	117,5	183,5	44,5
LDL-C [mg/dl]	73,8	53,5	18,0	160,0	45,5	107,0	40,4
HDL-C [mg/dl]	50,3	47,5	12,0	78,0	44,0	57,5	13,9
TG [mg/dl]	132,1	99,5	43,0	336,0	82,0	180,5	77,6
Glukoza [mg/dl ]*	134,7	124,5	90,0	253,0	107,5	151,0	36,9
Kreatynina [mg/dl]	1,2	1,2	0,7	2,8	0,9	1,4	0,5
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	60,4	59,5	23,0	98,0	45,5	77,5	21,7

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

#### 4.2.2.3. Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej

Szczegółowa charakterystyka parametrów biochemicznych pacjentów z grupy z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej została przedstawiona w tabeli nr 10.

**Tabela nr 10.** Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie B3; n=51

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
NT-proBNP [pg/ml]	4858,3	1280,0	60,0	61497,0	260,0	5488,0	10864,5
TC [mg/dl]	160,7	158,0	100,0	243,0	137,0	182,0	34,8
LDL-C [mg/dl]	84,3	76,0	37,0	164,0	61,0	103,0	30,7
HDL-C [mg/dl]	51,1	50,0	25,0	97,0	42,0	59,0	14,3
TG [mg/dl]	128,5	117,0	37,0	495,0	84,0	153,0	71,7
Glukoza [mg/dl]*	122,9	109,0	79,0	281,0	101,0	127,0	40,4
Kreatynina [mg/dl]	1,2	1,0	0,6	4,6	0,9	1,4	0,6
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	66,0	69,0	13,0	107,0	46,0	83,0	22,6

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B3** – grupa z ciężką stenozą aortalną, **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

#### 4.2.2.4. Porównanie parametrów biochemicznych pomiędzy analizowanymi grupami z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej

Porównanie parametrów biochemicznych pomiędzy analizowanymi trzema grupami pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych w zależności od stopnia zaawansowania wady na grupę ze stenozą łagodną, umiarkowaną i ciężką przedstawiono w tabeli nr 11.

**Tabela nr 11.** Porównanie parametrów biochemicznych w grupach pacjentów B1, B2 i B3  
Test mediany

Zmienna	p B1 vs B2	p B1 vs B3	p B2 vs B3
NT-proBNP [pg/ml]	ns	ns	ns
TC [mg/dl]	ns	ns	0,5
LDL-C [mg/dl]	0,92	ns	0,23
HDL-C [mg/dl]	0,56	0,38	ns
TG [mg/dl]	ns	ns	ns
Glukoza [mg/dl]*	ns	ns	0,18
Kreatynina [mg/dl]	ns	ns	ns
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	ns	ns	0,82

\* glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B1** – grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3** – grupa z ciężką stenozą aortalną; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; **ns** – nieistotne statystycznie, p=1,0, **p**- test mediany

Wśród pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, w podgrupach podzielonych w zależności od stopnia zaawansowania wady na stenozę łagodną, umiarkowaną i ciężką, nie

wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wartościach średnich badanych parametrów biochemicznych.

Pomimo braku danych wskazujących na istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami średnimi stężenia NT-proBNP w grupach pacjentów z różnym stopniem zwężenia zastawki aortalnej, zwraca uwagę rosnąca wartość średnia tego parametru wraz nasileniem stopnia zwężenia zastawki aortalnej (średnie wartości stężeń NT-proBNP wynosiły: w grupie B1- 2899,1±5263,3 pg/ml; w B2- 3976,9±7168,2 pg/ml; w B3- 4858,3±10864,5 pg/ml).

### 4.3. Charakterystyka echokardiograficzna

#### 4.3.1. Charakterystyka echokardiograficzna grupy badanej, kontrolnej i zdrowej

##### 4.3.1.1. Charakterystyka echokardiograficzna grupy badanej

Charakterystyka ocenianych parametrów echokardiograficznych u pacjentów z grupy badanej, została zamieszczona w tabeli nr12.

**Tabela nr 12.** Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B; n=112

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
v max [m/s]	3,6	3,5	2,0	5,5	2,6	4,4	1,0
PPG [mmHg]	55,2	51,5	16,0	120,0	28,5	76,0	29,0
MPG [mmHg]	32,9	30,0	8,0	80,0	15,0	47,0	19,2
LVEDd [mm]	53,3	52,0	40,0	72,0	48,0	57,5	6,7
IVSDd [mm]	14,1	14,0	10,0	21,0	12,0	15,0	2,1
Ao-op [mm]	34,9	34,0	25,0	47,0	32,0	37,0	4,5
Ao-tub [mm]	37,1	37,0	27,0	55,0	34,0	39,0	4,9
LA [mm]	44,7	45,0	30,0	56,0	42,0	48,0	5,2
E/e'	15,2	14,0	6,0	30,0	11,0	18,0	5,6
LVEF [%]	53,3	55,0	20,0	75,0	47,5	60,0	11,4
Zmienna	Suma		%				
Dysfunkcja rozkurczowa I st	58		54,2				
Dysfunkcja rozkurczowa II st	37		34,6				
Dysfunkcja rozkurczowa III st	12		11,2				

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana ze stenozą aortalną, **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną; **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory

U wszystkich pacjentów z grupy badanej, tj. chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej, średnia wartość szczytowej prędkości przepływu przez zastawkę aortalną ( $v_{max}$ ) wynosiła  $3,6 \pm 1,0$  m/s, średnia wartość gradientu średniego ciśnienia przepływu przez zastawkę (MPG) -  $32,9 \pm 19,2$  mmHg, a średni gradient maksymalny (PPG) -  $55,2 \pm 29,0$  mmHg.

Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) mieściła się w zakresie zachowanej LVEF i wynosiła  $53,3 \pm 11,4\%$ . Średni wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd) pozostawał prawidłowy, wynosił  $53,3 \pm 6,7$  mm, natomiast średni wymiar grubości przegrody międzykomorowej (IVSDd) oceniono w tej grupie pacjentów na  $14,1 \pm 2,1$  mm, co upoważniało do zakwalifikowania zmian tych jako przerostu mięśnia sercowego umiarkowanego stopnia. U chorych w tej grupie wartość średnia wielkości lewego przedsionka (LA) wynosiła  $44,7 \pm 5,2$  mm, średnie wymiary aorty wstępującej, zarówno na poziomie jej opuszki (Ao-op), jak i części tubularnej (Ao-tub) mieściły się w granicach norm (odpowiednio:  $34,9 \pm 4,5$  mm i  $37,1 \pm 4,9$  mm).

Dysfunkcję rozkurczową 1. stopnia rozpoznano u 58 pacjentów z grupy badanej, co stanowiło 54,2% odsetka tych chorych, dysfunkcję stopnia 2. – rozpoznano u 37 pacjentów, a stopnia 3. - u 12 chorych, co stanowiło odpowiednio 34,6% i 11,2% tej grupy chorych. Parametr E/e' oceniono średnio na  $15,2 \pm 5,6$ , co odzwierciedlało podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory u tych chorych.

#### **4.3.1.2. Charakterystyka echokardiograficzna grupy kontrolnej**

U pacjentów w grupie kontrolnej, tj. chorych bez stenozы aortalnej z obecnymi czynnikami ryzyka s-n, i/lub rozpoznanymi CVD, średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wynosiła  $69,3 \pm 7,3\%$ , średni wymiar LVEDd -  $48,1 \pm 5,2$  mm, a średnia grubość IVSDd -  $11,9 \pm 2,2$  mm; wszystkie te wartości mieściły się w granicach normy.

Szczegółowa charakterystyka ocenianych parametrów echokardiograficznych u pacjentów z grupy kontrolnej, została przedstawiona w tabeli nr 13.

#### **4.3.1.3. Charakterystyka echokardiograficzna grupy zdrowej**

W badanej grupie osób zdrowych średnia wartość LVEF była prawidłowa i wynosiła  $66,8 \pm 6,6\%$ . Średni wymiar lewej komory LVEDd oceniono na  $47,6 \pm 4,4$  mm, a średni wymiar grubości IVSDd na  $10,1 \pm 1,7$  mm; wartości te pozostawały w granicach norm.

Szczegółowa charakterystyka ocenianych parametrów echokardiograficznych u pacjentów z grupy zdrowej została przedstawiona w tabeli nr 13.

#### 4.3.1.4. Porównanie podstawowych parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami badaną, kontrolną i zdrową

Porównanie podstawowych parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami badaną, kontrolną i zdrową zostało przedstawione w tabeli nr 13.

**Tabela nr 13.** Szczegółowa charakterystyka podstawowych parametrów echokardiograficznych pacjentów z grup B, K i Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą  
Test mediany

Zmienna	Grupa B n=112	Grupa K n=60	Grupa Z n=44	B vs K p	B vs Z p
<b>LVEDd [mm]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	53,3 ± 6,7 52,0 [48,0; 57,5] 40,0 – 72,0	48,1 ± 5,2 48,5 [45,0; 51,0] 35,0 – 60,0	47,6 ± 4,4 48,0 [45,0; 51,0] 39,0 – 56,0	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IVSDd [mm]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	14,1 ± 2,1 14,0 [12,0; 15,0] 10,0 – 21,0	11,9 ± 2,2 12,0 [10,0; 14,0] 7,0 – 17,0	10,1 ± 1,7 10,0 [9,0; 11,0] 7,0 – 16,0	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>LVEF [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	53,3 ± 11,4 55,0 [47,5; 60,0] 20,0 – 75,0	69,3 ± 7,3 70,0 [63,0; 74,0] 51,0 – 85,0	66,8 ± 6,6 67,0 [62,7; 72,6] 52,0 – 78,8	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Objaśnienia skrótów: **n**- liczba pacjentów; **B** – grupa badana ze stenozą aortalną; **K** – grupa kontrolna; **Z** – grupa zdrowa; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności, test mediany

**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$

W grupie badanej pacjentów ze stenozą aortalną wykazano istotnie większe średnie wartości wymiaru LVEDd, zarówno w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej ( $53,3 \pm 6,7$  vs  $48,1 \pm 5,2$  mm,  $p < 0,001$ ), jak i w porównaniu z osobami z grupy zdrowej ( $53,3 \pm 6,7$  mm vs  $47,6 \pm 4,4$  mm,  $p < 0,001$ ).

Podobnie istotnie większy średni wymiar grubości przegrody międzykomorowej (IVSDd), świadczący o nasileniu przerostu mięśnia sercowego lewej komory, odnotowano u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej ( $14,1 \pm 2,1$  mm vs  $11,9 \pm 2,2$  mm,  $p < 0,001$ ), jak i w porównaniu z osobami z grupy zdrowej ( $14,1 \pm 2,1$  mm vs  $10,1 \pm 1,7$  mm,  $p < 0,001$ ).

Ponownie, istotna statystycznie różnica została wykazana pomiędzy tymi grupami pacjentów pod względem oceny wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF); w tym przypadku w grupie badanej średnia wartość LVEF była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej ( $53,3 \pm 11,4\%$  vs  $69,3 \pm 7,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), jak i w grupie zdrowych ochotników ( $53,3 \pm 11,4\%$  vs  $66,8 \pm 6,6\%$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4.3.2. Charakterystyka echokardiograficzna grupy z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej

##### 4.3.2.1. Charakterystyka echokardiograficzna grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej

Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej została przedstawiona w tabeli nr 14.

**Tabela nr 14.** Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B1; n=33

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
v max [m/s]	2,4	2,3	2,0	2,9	2,2	2,5	0,3
PPG [mmHg]	23,5	23,0	16,0	37,0	20,0	26,0	5,1
MPG [mmHg]	12,4	12,0	8,0	19,0	10,0	13,0	2,9
LVEDd [mm]	55,0	53,0	47,0	70,0	51,0	58,0	6,0
IVSDd [mm]	13,2	13,0	10,0	21,0	12,0	14,0	1,9
Ao-op [mm]	34,8	35,0	28,0	46,0	33,0	37,0	3,4
Ao-tub [mm]	36,9	36,0	30,0	55,0	34,0	38,0	5,2
LA [mm]	45,3	45,0	34,0	55,0	42,0	48,0	4,9
E/e'	16,0	15,5	7,0	30,0	13,0	17,5	5,3
LVEF [%]	53,3	55,0	20,0	75,0	47,5	60,0	11,4
Zmienna	Suma		%				
Dysfunkcja rozkurczowa I st	17		51,5				
Dysfunkcja rozkurczowa II st	9		27,3				
Dysfunkcja rozkurczowa III st	6		18,2				

Objaśnienia skrótów: **B1** – grupa z łagodną stenozą aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną; **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory

Wśród pacjentów z grupy z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej wartość średnia szczytowej prędkości przepływu przez zastawkę aortalną (v max) wynosiła  $2,4 \pm 0,3$  m/s, średni



maksymalny gradient ciśnień przez zastawkę (PPG) oceniono na  $23,5 \pm 5,1$  mmHg, a średnia wartość gradientu średniego (MPG) wynosiła  $12,4 \pm 2,9$  mmHg.

Wartość średnia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wynosiła w tej grupie pacjentów  $53,3 \pm 11,4\%$ . Średni wymiar LVEDd wynosił  $55 \pm 6$  mm, co mieści się w zakresie przyjętych norm, a średnia grubość przegrody międzykomorowej (IVSDd), oceniona została na  $13,2 \pm 1,9$  mm, co świadczy o łagodnym stopniu zaawansowania przerostu mięśnia lewej komory.

Rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej 1. stopnia postawiono u 17 pacjentów, co stanowiło 51,5% tej grupy chorych. Dysfunkcję rozkurczową 2. stopnia rozpoznano u 9 chorych, a 3. stopnia u 6, co stanowiło odpowiednio 27,3% oraz 18,2% badanej grupy chorych z łagodną stenozą aortalną. U pacjentów tych zwracały uwagę znacznie podwyższone średnie wartości parametru E/e', które wynosiły  $16,0 \pm 5,3$ .

Z pozostałych danych echokardiograficznych ocenianych u tych pacjentów średni wymiar lewego przedsionka oceniany w projekcji podłużnej w osi długiej (PLAX) był podwyższony i wynosił  $45,3 \pm 4,9$  mm. Średni wymiar opuszki aorty wstępującej (Ao-op) i jej dalszej części tubularnej (Ao-tub) wynosił odpowiednio  $34,8 \pm 3,4$  mm i  $36,9 \pm 5,2$  mm, co w obu przypadkach mieściło się w granicach przyjętych norm.

#### 4.3.2.2. Charakterystyka echokardiograficzna grupy z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej

Charakterystyka ocenianych parametrów echokardiograficznych u pacjentów z grupy z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej została przedstawiona w tabeli nr 15.

**Tabela nr 15.** Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B2; n=28

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
v max [m/s]	3,3	3,2	2,6	3,9	3,0	3,6	0,4
PPG [mmHg]	45,6	45,0	29,0	68,0	37,5	52,0	9,7
MPG [mmHg]	25,6	25,0	14,0	37,0	21,5	30,0	6,2
LVEDd [mm]	50,8	51,0	40,0	66,0	46,5	53,0	5,6
IVSDd [mm]	13,8	13,5	10,0	19,0	12,0	14,5	2,1
Ao-op [mm]	34,0	33,0	29,0	46,0	31,0	35,5	4,0
Ao-tub [mm]	35,6	34,0	31,0	49,0	33,0	37,5	4,1
LA [mm]	44,4	44,5	33,0	55,0	41,5	47,5	5,2
E/e'	13,8	13,0	7,0	26,0	10,0	18,0	5,6

LVEF [%]	56,1	60,0	25,0	65,0	52,5	62,5	9,7
<b>Zmienna</b>	<b>Suma</b>			<b>%</b>			
Dysfunkcja rozkurczowa I st	15			53,6			
Dysfunkcja rozkurczowa II st	10			35,7			
Dysfunkcja rozkurczowa III st	1			3,6			

Objaśnienia skrótów: **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną; **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory

W grupie pacjentów z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej średnia wartość  $v_{max}$  wynosiła  $3,3 \pm 0,4$  m/s, średni PPG -  $45,6 \pm 9,7$  mmHg, a średnia wartość MPG oceniona została na  $25,6 \pm 6,2$  mmHg.

Wartość średnia LVEF pozostawała w normie i wynosiła w tej grupie pacjentów  $56,1 \pm 9,7\%$ . Średni wymiar LVEDd także był prawidłowy i wynosił  $50,8 \pm 5,6$  mm, z kolei średnia grubość przegrody międzykomorowej IVSDd wynosiła  $13,8 \pm 2,1$  mm, co odzwierciedla, podobnie jak w przypadku chorych z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej, łagodny stopień przerostu mięśnia lewej komory.

Dysfunkcję rozkurczową lewej komory 1. stopnia rozpoznano u 15 chorych z tej grupy, 2. stopnia u 10 pacjentów, a stopnia 3. u 1 chorego, co stanowiło odpowiednio 53,6%, 35,7% i 3,6% badanej grupy chorych. Średnia wartość parametru E/e' wynosiła  $13,8 \pm 5,6$ , co również przekraczało przyjętą normę.

Ponadto średnia wielkość LA przekraczała przyjętą normę i wynosiła  $44,4 \pm 5,2$  mm. Zarówno opuszka aorty wstępującej, jak i jej część tubularna nie były poszerzone, a ich średnie wymiary wynosiły odpowiednio  $34,0 \pm 4,0$  mm oraz  $35,6 \pm 4,1$  mm.

#### **4.3.2.3. Charakterystyka echokardiograficzna grupy z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej**

Charakterystyka ocenianych parametrów echokardiograficznych u pacjentów w grupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 16.

**Tabela nr 16.** Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B3; n=51

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Q1	Q3	Odchylenie standardowe
v max [m/s]	4,4	4,4	2,3	5,5	4,2	4,9	0,7
PPG [mmHg]	81,0	78,0	28,0	120,0	70,0	95,0	20,0
MPG [mmHg]	49,8	47,0	14,0	80,0	42,0	61,0	14,0
LVEDd [mm]	53,4	52,0	43,0	72,0	47,0	59,0	7,4
IVSDd [mm]	14,8	15,0	10,0	20,0	13,0	16,0	2,1
Ao-op [mm]	35,4	34,0	25,0	47,0	32,0	39,0	5,4
Ao-tub [mm]	38,1	37,0	27,0	51,0	35,0	40,0	5,1
LA [mm]	44,5	45,0	30,0	56,0	41,0	47,0	5,5
E/e'	15,7	14,0	6,0	30,0	11,5	19,5	5,8
LVEF [%]	53,7	55,0	20,0	75,0	45,0	60,0	11,6
Zmienna	Suma		%				
Dysfunkcja rozkurczowa I st	26		51,0				
Dysfunkcja rozkurczowa II st	18		35,3				
Dysfunkcja rozkurczowa III st	5		9,8				

Objaśnienia skrótów: **B3** – grupa z ciężką stenozą aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną; **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory

U chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej średnie v max wynosiło 4,4±0,7m/s, a wartości średnie gradientów ciśnień przez zastawkę wynosiły odpowiednio: PPG – 81,0±20,0mmHg, a MPG - 49,8±14mmHg.

Średnia wartość LVEF wynosiła 53,7±11,6% i również przypadku tych chorych, była ona zachowana. Średni wymiar LVEDd nie przekraczał przyjętej normy – oceniony został na 53,4±7,4mm. Średnią grubość przegrody międzykomorowej (IVSDd) zmierzono na 14,8±2,1mm.

Dysfunkcję rozkurczową 1.stopnia rozpoznano u 26 pacjentów w tej grupie chorych, co stanowiło 51% grupy. Z kolei rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej stopnia 2. i 3. postawiono odpowiednio u 18 i 5 chorych, tj. 35,3% oraz 9,8% badanej grupy chorych z ciężką stenozą aortalną. Średnia wartość parametru E/e' wynosiła 15,7± 5,8, co także świadczyło o podwyższonym ciśnieniu napełniania lewej komory.

Średni wymiar lewego przedsionka u pacjentów w grupie z ciężką stenozą aortalną przekraczał normę i wynosił 44,5±5,5mm. Średnie wymiary opuszki aorty wstępującej i jej

części tubularnej wynosiły odpowiednio 35,4±5,4mm i 38,1±5,1mm, co w przypadku opuszki mieściło się w granicach normy, a w przypadku części tubularnej aorty wstępującej nieznacznie ją przekraczało.

#### 4.3.2.4. Porównanie parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej

Porównanie ocenianych parametrów echokardiograficznych u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej, tj. w grupie z łagodną stenozą, stenożą umiarkowaną i ciężką przedstawiono w tabeli nr 17.

**Tabela nr 17.** Porównanie wartości średnich parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami B1, B2 i B3  
Test mediany

Zmienna	P B1 vs B2	P B1 vs B3	P B2 vs B3
v max [m/s]	<0,001	<0,001	<0,001
PPG [mmHg]	<0,001	<0,001	<0,001
MPG [mmHg]	<0,001	<0,001	<0,001
LVEDd [mm]	0,03	0,41	0,53
IVSDd [mm]	0,66	<0,001	0,08
Ao-op [mm]	0,49	ns	0,67
Ao-tub [mm]	0,72	0,48	0,03
LA [mm]	ns	ns	ns
E/e'	0,28	ns	0,49
LVEF [%]	0,16	0,67	ns
Dysfunkcja rozkurczowa I st	0,92	0,86	0,99
Dysfunkcja rozkurczowa II st	0,67	0,60	0,83
Dysfunkcja rozkurczowa III st	0,17	0,44	0,58

Objaśnienia skrótów : **B1** – grupa z łagodną stenożą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenożą aortalną, **B3** – grupa z ciężką stenożą aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną; **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar

końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **ns** – nieistotnie statystycznie, p=1,0; **p** - test mediany

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej p <0,05; **Zaznaczono** p na poziomie trendu p (0,05;0,2)

W grupie badanej pacjentów ze stenozą aortalną, przy podziale na 3 podgrupy pod względem stopnia zaawansowania wady zastawki, tj. jej zwężenia łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego, wykazano istotne statystycznie różnice we wszystkich analizowanych parametrach odzwierciedlających stopień zwężenia zastawki, tj. średniej wartości maksymalnej prędkości przepływu przez zastawkę (v max) (B1 vs B2, 2,4±0,3m/s vs 3,3±0,4m/s, p < 0,001; B1 vs B3, 2,4±0,3m/s vs 4,4±0,7m/s, p < 0,001; B2 vs B3, 3,3±0,4m/s vs 4,4±0,7m/s, p < 0,001) oraz średnich wartości gradientu przezzastawkowego maksymalnego (PPG) (B1 vs B2, 23,5±5,1mmHg vs 45,6±9,7mmHg, p < 0,001; B1 vs B3, 23,5±5,1mmHg vs 81,0±20,0mmHg, p < 0,001; B2 vs B3, 45,6±9,7mmHg vs 81,0±20,0mmHg, p < 0,001) i średnich wartości gradientu średniego (MPG) (B1 vs B2, 12,4±2,9mmHg vs 25,6±6,2mmHg, p < 0,001; B1 vs B3, 12,4±2,9 vs 49,8±14,0mmHg, p < 0,001; B2 vs B3, 25,6±6,2mmHg vs 49,8±14,0mmHg, p < 0,001), pomiędzy wszystkimi analizowanymi 3 podgrupami pacjentów.

Ponadto, porównując poszczególne parametry echokardiograficzne względem siebie w analizowanych 3 grupach chorych z różnym stopniem zwężenia zastawki aortalnej, wykazano istotnie statystycznie większy średni wymiar LVEDd u pacjentów z łagodną stenozą aortalną względem chorych ze stenozą umiarkowaną (B1 vs B2, 55,0±6,0mm vs 50,8±5,6mm, p=0,03). U pacjentów z ciężką stenozą aortalną w porównaniu z chorymi z łagodnym zwężeniem zastawki, stwierdzono istotnie statystycznie większą średnią grubość przegrody międzykomorowej IVSDd (B1 vs B3, 13,2±1,9mm vs 14,8±2,1mm, p < 0,001), natomiast pomiędzy grupą pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ciężkim i umiarkowanym przedstawione wymiary średnie grubości IVSDd wykazywały tendencję statystyczną w kierunku różnic istotnych, jednocześnie wskazując na większy stopień zaawansowania przerostu mięśnia sercowego u pacjentów ze stenozą ciężką (B2 vs B3, 13,8±2,1mm vs 14,8±2,1mm, p=0,08).

Kolejną istotną statystycznie różnicę wykazano w zakresie średnich wymiarów aorty wstępującej w jej odcinku tubularnym, stwierdzając wartości większe u chorych z ciężkim

zwążeniem zastawki aortalnej w porównaniu z pacjentami z jej zwążeniem umiarkowanym (B2 vs B3, 35,6±4,1mm vs 38,1±5,1mm, p =0,03).

#### 4.4. Sztywność tętnic w grupie badanej, kontrolnej i zdrowej

##### 4.4.1. Sztywność tętnic w grupie badanej vs w grupie zdrowej

W grupie badanej - pacjentów ze stenozą aortalną, stwierdzono następujące średnie wartości poszczególnych parametrów sztywności tętnic: wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) wynosiła 6,8±2,9, PWV $\beta$  - 5,8±1,2m/s, a wskaźnika Ep - 96,1±41,9kPa. Średnie wartości wskaźnika AC oceniono na 1,0±0,6mm<sup>2</sup>/kPa, a wskaźnika AI na 21,3±18,4%.

W grupie osób zdrowych zarejestrowano następujące średnie wartości poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic: wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) wynosiła 5,4±1,4, PWV $\beta$  - 5,1±0,7m/s, a wskaźnika Ep - 71,6±18,1kPa. Średnie wartości wskaźnika AC oceniono na 0,9±0,3mm<sup>2</sup>/kPa, a wskaźnika AI na 19,9±16,4%.

Szczegółową charakterystykę poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów w grupie badanej i zdrowej oraz porównanie ich pomiędzy sobą przedstawiono w tabeli nr 18.

**Tabela nr 18.** Szczegółowa charakterystyka parametrów sztywności tętnic w grupie B i Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą  
Test U'Manna-Whitney'a

Zmienna	Grupa B n=112	Grupa Z n=44	B vs Z p
<b><math>\beta</math> (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,8 ± 2,9 6,3 [4,8; 8,5] 3,0 – 18,6	5,4 ± 1,4 5,5 [4,4; 6,5] 2,4 – 8,7	<b>0,01</b>
<b>PWV<math>\beta</math> [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	5,8 ± 1,2 5,8 [4,9; 6,6] 3,4 – 9,3	5,1 ± 0,7 5,1 [4,8; 5,5] 3,4 – 6,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	96,1 ± 41,9 89,0 [64,0; 117,5] 31,0 – 265,0	71,6 ± 18,1 72,5 [63,5; 80,5] 30,0 – 116,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,0 ± 0,6 0,9 [0,7; 1,2] 0,3 – 4,8	0,9 ± 0,3 0,8 [0,7; 1,0] 0,4 – 1,6	0,38

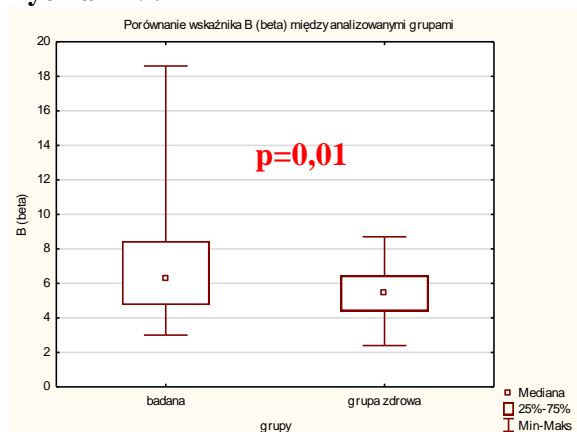
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	21,3 ± 18,4 22,3 [9,6; 34,6] -32,9 – 62,1	19,9 ± 16,4 19,9 [9,4; 25,8] 0,8 – 94,2	0,25
---	---	---	------

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana ze stenozą aortalną; **Z** – grupa zdrowa; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic β; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U’Manna-Whitney’a  
**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$

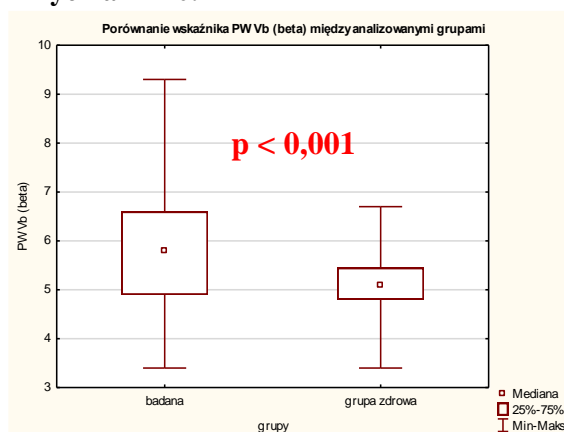
Wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic β (beta) była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż w grupie osób zdrowych ( $6,8 \pm 2,9$  vs  $5,4 \pm 1,4$ ;  $p = 0,01$ ). Podobnie jako istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej prezentowały się średnie wartości wskaźnika  $PWV\beta$  ( $5,8 \pm 1,2$ m/s vs  $5,1 \pm 0,7$ m/s;  $p < 0,001$ ) oraz  $E_p$  ( $96,1 \pm 41,9$ kPa vs  $71,6 \pm 18,1$ kPa;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z pacjentami z grupy zdrowej.

Istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami sztywności tętnic w grupie badanej w porównaniu z grupą zdrową, zostały pokazane na rycinach nr 9-11.

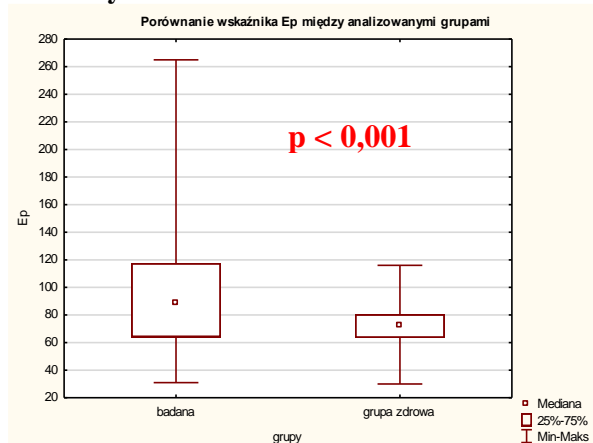
**Rycina nr 9.**



**Rycina nr 10.**



**Rycina nr 11.**



#### 4.4.2. Sztywność tętnic w grupie badanej vs w grupie kontrolnej

U pacjentów w grupie kontrolnej - bez stenozы zastawki aortalnej, z obecnymi czynnikami ryzyka s-n, i/lub rozpoznanymi CVD, stwierdzono poniższe średnie wartości poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic: wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) wynosiła  $9,3 \pm 3,2$ ,  $PWV\beta$   $6,6 \pm 1,3$  m/s, a wskaźnika  $Ep$   $126,6 \pm 48,6$  kPa, średnie wartości wskaźnika  $AC$  wynosiły  $0,7 \pm 0,2$  mm<sup>2</sup>/kPa, a wskaźnika  $AI$   $15,9 \pm 16,2\%$ .

Szczegółową charakterystykę poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów w grupie badanej i kontrolnej oraz porównanie ich pomiędzy sobą przedstawiono w tabeli nr 19.

**Tabela nr 19.** Szczegółowa charakterystyka parametrów sztywności tętnic w grupie B i K oraz porównanie ich pomiędzy sobą  
Test U'Manna-Whitney'a

Zmienna	Grupa B n=112	Grupa K n=60	B vs K p
<b><math>\beta</math> (beta)</b> [-] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$6,8 \pm 2,9$ 6,3 [4,8; 8,5] 3,0 – 18,6	$9,3 \pm 3,2$ 9,0 [6,8; 11,1] 2,4 – 20,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>PWV<math>\beta</math></b> [m/s] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$5,8 \pm 1,2$ 5,8 [4,9; 6,6] 3,4 – 9,3	$6,6 \pm 1,3$ 6,3 [5,7; 7,4] 3,4 – 9,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ep</b> [kPa] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$96,1 \pm 41,9$ 89,0 [64,0; 117,5] 31,0 – 265,0	$126,6 \pm 48,6$ 116,5 [93,5; 154,0] 30,0 – 281,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>AC</b> [mm <sup>2</sup> /kPa] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$1,0 \pm 0,6$ 0,9 [0,7; 1,2] 0,3 – 4,8	$0,7 \pm 0,2$ 0,7 [0,6; 0,8] 0,3 – 1,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>AI</b> [%] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$21,3 \pm 18,4$ 22,3 [9,6; 34,6] -32,9 – 62,1	$15,9 \pm 16,2$ 16,4 [6,8; 23,8] -26,0 – 94,8	<b>0,02</b>

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana ze stenozą aortalną; **K** – grupa kontrolna;  **$\beta$  (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U'Manna-Whitney'a  
**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$

Średnie wartości wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta),  $PWV\beta$  oraz  $Ep$  były istotnie statystycznie niższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio:  $6,8 \pm$

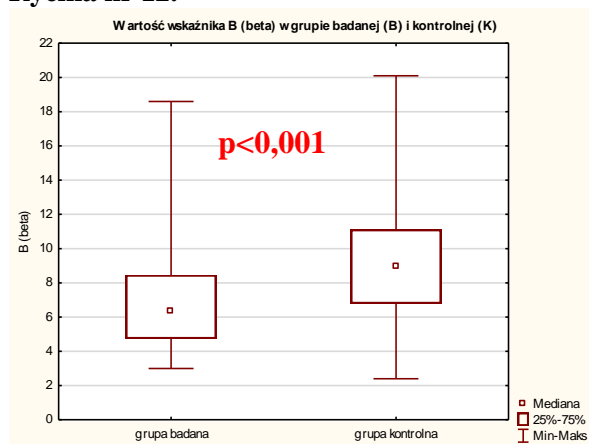


2,9 vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p < 0,001$ ;  $5,8 \pm 1,2$  m/s vs  $6,6 \pm 1,3$  m/s,  $p < 0,001$  i  $96,1 \pm 41,9$  kPa vs  $126,6 \pm 48,6$  kPa,  $p < 0,001$ ).

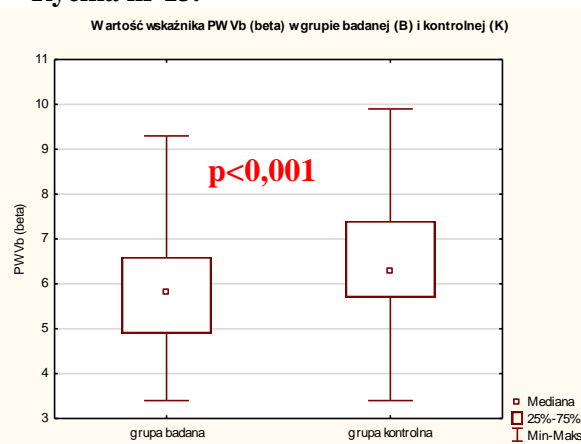
Natomiast średnie wartości wskaźników AC i AI były w grupie badanej istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio:  $1,0 \pm 0,6$  mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0,7 \pm 0,2$  mm<sup>2</sup>/kPa,  $p < 0,001$  i  $21,3 \pm 18,4\%$  vs  $15,9 \pm 16,2\%$ ,  $p = 0,02$ ).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami sztywności tętnic w grupie badanej i grupie kontrolnej, zostały przedstawione na rycinach nr 12-16.

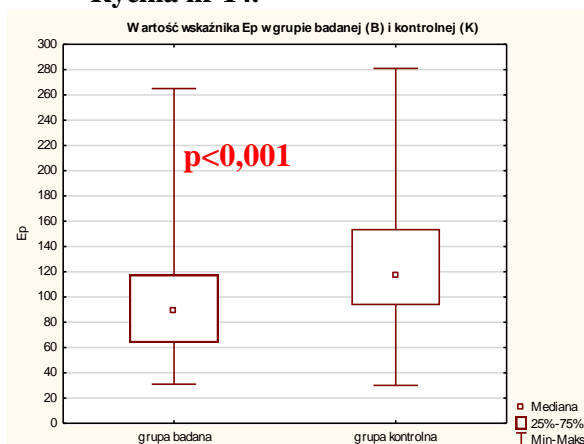
Rycina nr 12.



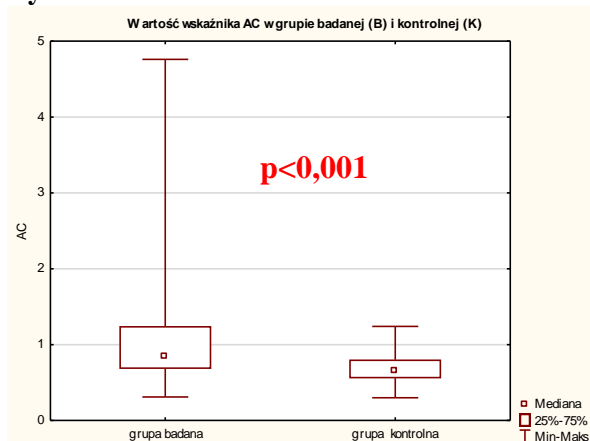
Rycina nr 13.



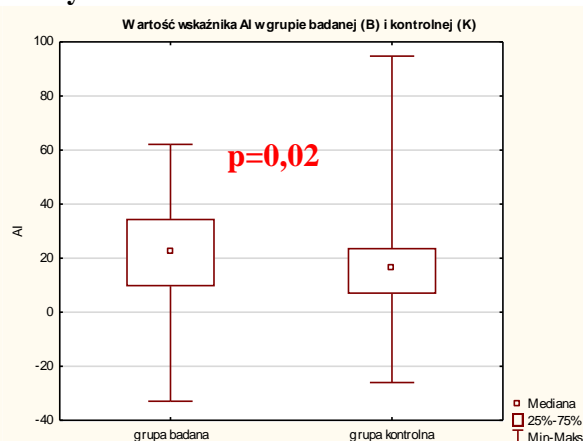
Rycina nr 14.



Rycina nr 15.



Rycina nr 16.



#### 4.4.3. Sztywność tętnic w grupie kontrolnej vs w grupie zdrowej

Porównanie wartości średnich poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic pomiędzy grupą kontrolną i zdrową zostało przedstawione w tabeli nr 20.

**Tabela nr 20.** Szczegółowa charakterystyka parametrów sztywności tętnic w grupie K i Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą  
Test U'Manna-Whitney'a

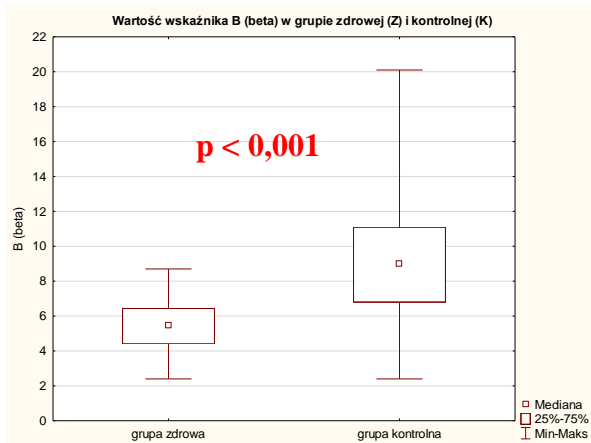
Zmienna	Grupa K n=60	Grupa Z n=44	K vs Z p
<b><math>\beta</math> (beta) [-]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	9,3 $\pm$ 3,2 9,0 [6,8; 11,1] 2,4 – 20,1	5,4 $\pm$ 1,4 5,5 [4,4; 6,5] 2,4 – 8,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>PWV<math>\beta</math> [m/s]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,6 $\pm$ 1,3 6,3 [5,7; 7,4] 3,4 – 9,9	5,1 $\pm$ 0,7 5,1 [4,8; 5,5] 3,4 – 6,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ep [kPa]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	126,6 $\pm$ 48,6 116,5 [93,5; 154,0] 30,0 – 281,0	71,6 $\pm$ 18,1 72,5 [63,5; 80,5] 30,0 – 116,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	0,7 $\pm$ 0,2 0,7 [0,6; 0,8] 0,3 – 1,2	0,9 $\pm$ 0,3 0,8 [0,7; 1,0] 0,4 – 1,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>AI [%]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	15,9 $\pm$ 16,2 16,4 [6,8; 23,8] -26,0 – 94,8	19,9 $\pm$ 16,4 19,9 [9,4; 25,8] 0,8 – 94,2	0,24

Objaśnienia skrótów: **K** – grupa kontrolna; **Z** – grupa zdrowa;  **$\beta$**  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  **$\beta$** ; **PWV $\beta$**  – lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U'Manna-Whitney'a; **Zaznaczone** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$

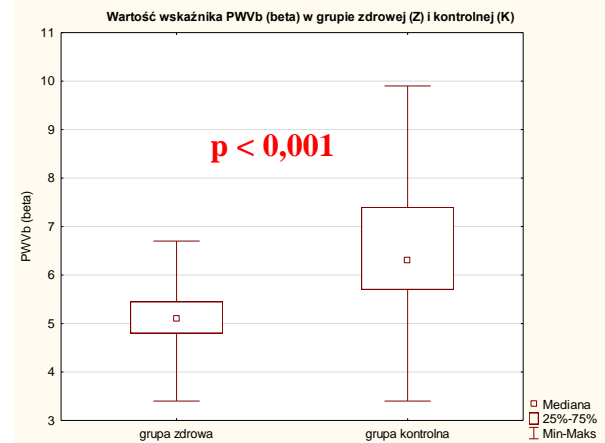
Średnie wartości wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta),  $PWV\beta$  oraz  $E_p$  były istotnie statystycznie wyższe w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą zdrową (odpowiednio:  $9,3 \pm 3,2$  vs  $5,4 \pm 1,4$ ,  $p < 0,001$ ;  $6,6 \pm 1,3$  m/s vs  $5,1 \pm 0,7$  m/s,  $p < 0,001$  i  $126,6 \pm 48,6$  kPa vs  $71,6 \pm 18,1$  kPa,  $p < 0,001$ ). Natomiast średnie wartości wskaźnika podatności naczyń AC były w grupie kontrolnej istotnie niższe niż w grupie zdrowej ( $0,7 \pm 0,2$  mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0,9 \pm 0,3$  mm<sup>2</sup>/kPa,  $p = 0,001$ ).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami sztywności tętnic w grupie kontrolnej i zdrowej, zostały przedstawione na rycinach nr 17-20.

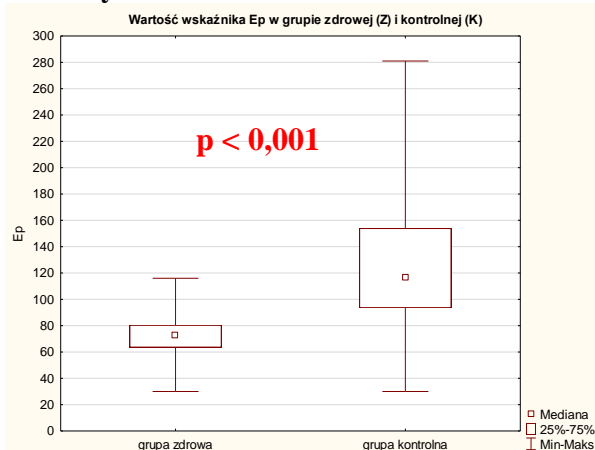
**Rycina nr 17.**



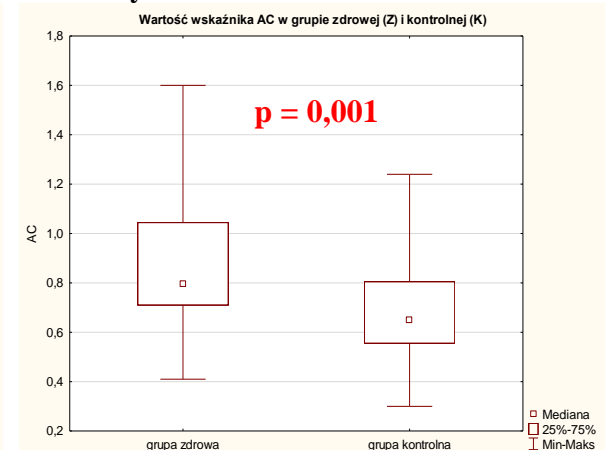
**Rycina nr 18.**



**Rycina nr 19.**



**Rycina nr 20.**



#### 4.4.4. Sztywność tętnic u pacjentów w grupie z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej

W grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną stwierdzono następujące średnie wartości poszczególnych parametrów sztywności tętnic: wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) wynosiła  $7,0 \pm 2,4$ ,  $PWV\beta$  -  $6,0 \pm 1,0$ m/s, a  $E_p$  -  $100,8 \pm 36,7$ kPa. Średnie wartości wskaźnika AC oceniono na  $0,9 \pm 0,4$ mm<sup>2</sup>/kPa, a wskaźnika AI na  $22,7 \pm 17,1$ %.

U pacjentów w grupie z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej stwierdzono następujące średnie wartości poszczególnych parametrów sztywności tętnic: wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) wynosiła  $7,1 \pm 3,5$ ,  $PWV\beta$  -  $5,9 \pm 1,4$ m/s, a  $E_p$  -  $101,4 \pm 50,1$ kPa. Średnie wartości wskaźnika AC oceniono na  $1,1 \pm 0,8$ mm<sup>2</sup>/kPa, a wskaźnika AI na  $19,8 \pm 12,6$ %.

Wśród chorych z ciężką stenozą aortalną zarejestrowano poniższe średnie wartości poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic: średnia wartość wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) wynosiła  $6,5 \pm 2,8$ ,  $PWV\beta$  -  $5,6 \pm 1,2$ m/s, a  $E_p$  -  $90,2 \pm 40,2$ kPa. Średnia wartość wskaźnika AC to  $1,0 \pm 0,5$ mm<sup>2</sup>/kPa, a wskaźnika AI -  $21,3 \pm 21,8$ %.

Szczegółową charakterystykę poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów w grupie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej stenozy aortalnej oraz porównanie ich pomiędzy sobą przedstawiono w tabeli nr 21.

**Tabela nr 21.** Porównanie parametrów sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej  
Test mediany

Zmienna	Grupa B1 n=33	Grupa B2 n=28	Grupa B3 n=51	B1 vs B2 p	B1 vs B3 p	B2 vs B3 p
<b><math>\beta</math> (beta) [-]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min - Max	$7,0 \pm 2,4$ 6,9 [5,1; 8,2] 3,3 - 12,4	$7,1 \pm 3,5$ 6,3 [4,6; 9,2] 3,3 - 18,6	$6,5 \pm 2,8$ 5,6 [4,3; 8,9] 3,0 - 15,1	ns	0,64	ns
<b>PWV<math>\beta</math> [m/s]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min - Max	$6,0 \pm 1,0$ 6,0 [5,2; 6,6] 4,1 - 8,7	$5,9 \pm 1,4$ 6,1 [4,7; 6,8] 3,5 - 9,3	$5,6 \pm 1,2$ 5,5 [4,7; 6,5] 3,4 - 8,7	ns	0,43	ns
<b><math>E_p</math> [kPa]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min - Max	$100,8 \pm 36,7$ 97,0 [74; 117] 44,0 - 222,0	$101,4 \pm 50,1$ 98,5 [62; 125] 31,0 - 265,0	$90,2 \pm 40,2$ 83,0 [57; 117] 33,0 - 202,0	ns	0,47	ns
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min - Max	$0,9 \pm 0,4$ 0,9 [0,7; 1,2] 0,3 - 1,6	$1,1 \pm 0,8$ 0,9 [0,7; 1,3] 0,4 - 4,8	$1,0 \pm 0,5$ 0,8 [0,7; 1,3] 0,4 - 2,6	ns	0,97	ns

<b>AI</b> [%]						
<b>M ± SD</b>	22,7 ± 17,1	19,8 ± 12,6	21,3 ± 21,8			
<b>Me [Q1; Q3]</b>	26,4 [12,9; 32,3]	18,1 [10,9; 29,5]	18,2 [6,6; 38,5]	ns	ns	ns
<b>Min – Max</b>	-30,5 – 48,5	0,6 – 47,4	-32,9 – 62,1			

Objaśnienia skrótów: **AS**– stenoza aortalna, **B1**– grupa z łagodną AS; **B2** – grupa z umiarkowaną AS; **B3** – grupa z ciężką AS; **β** (beta) – wskaźnik sztywności tętnic **β**; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test mediany; **ns**- nieistotne statystycznie

Wartości p porównań wielokrotnych zarówno dla wskaźnika sztywności tętnic **β** (beta), **PWVβ**, jak i dla wskaźnika **Ep** oraz **AC** i **AI**, czyli dla wszystkich analizowanych parametrów lokalnej sztywności tętnic, nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonymi w zależności do stopnia nasilenia wady aortalnej.

#### 4.4.5. Porównanie poszczególnych wskaźników lokalnej sztywności tętnic pomiędzy wszystkimi grupami pacjentów

##### 4.4.5.1. Wskaźnik sztywności tętnic **β** (beta)

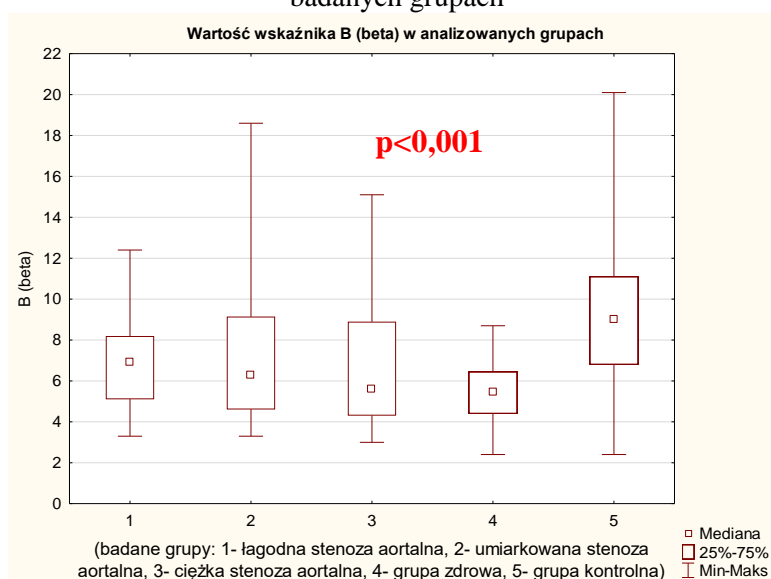
Wartości p porównań wielokrotnych średnich wartości wskaźnika sztywności tętnic **β** (beta) między wszystkimi analizowanymi grupami pacjentów zostało przedstawione w tabeli nr 22 i na rycinie nr 21.

**Tabela nr 22.** Porównanie wartości średnich wskaźnika sztywności tętnic **β** (beta) między analizowanymi grupami  
Test Kruskala-Wallisa:  $H(4, N=210)=33,74$ ;  $p<0,001$   
Test mediany

Grupy badane	<b>p</b> <b>B1</b>	<b>p</b> <b>B2</b>	<b>p</b> <b>B3</b>	<b>p</b> <b>Z</b>	<b>p</b> <b>K</b>
<b>p/ B1</b>		1,00	1,00	<b>0,07</b>	<b>0,03</b>
<b>p/ B2</b>	1,00		1,00	0,39	<b>0,01</b>
<b>p/ B3</b>	1,00	1,00		0,86	<b>&lt; 0,001</b>
<b>p/ Z</b>	<b>0,07</b>	0,39	0,86		<b>&lt; 0,001</b>
<b>p/ K</b>	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

Objaśnienia skrótów: **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną, **Z**- grupa zdrowa, **K**- grupa kontrolna;  
**p**-test Anova rang Kruskala-Wallisa/test mediany  
**Zaznaczone** p na poziomie  $p<0,05$ ; **Zaznaczone** p na poziomie trendu  $p(0,05;0,2)$

**Rycina nr 21.** Porównanie wartości średnich wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) we wszystkich badanych grupach



Objaśnienia skrotów:  $\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **p** – test Anova rang Kruskala-Wallisa  
**Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$

Wartość średnia wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej, w porównaniu do wszystkich pozostałych analizowanych grup pacjentów (B1 vs K,  $7,0 \pm 2,4$  vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p=0,03$ ), (B2 vs K,  $7,1 \pm 3,5$  vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p=0,01$ ), (B3 vs K,  $6,5 \pm 2,8$  vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p < 0,001$ ), (Z vs K,  $5,4 \pm 1,4$  vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p < 0,001$ ).

Pozostałe grupy pacjentów nie różniły się istotnie statystycznie wartością średnią tego wskaźnika pomiędzy sobą.

#### 4.4.5.2. Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$

Wartości p porównań wielokrotnych średnich wartości wskaźnika PWV $\beta$  między wszystkimi analizowanymi grupami pacjentów zostały przedstawione w tabeli nr 23 i na rycinie nr 22.

**Tabela nr 23.** Porównanie wartości średnich wskaźnika PWV $\beta$  pomiędzy analizowanymi grupami  
 Test Kruskala-Wallisa:  $H(4, N=209) = 27,06$ ,  $p = 0,00001$   
 Test mediany

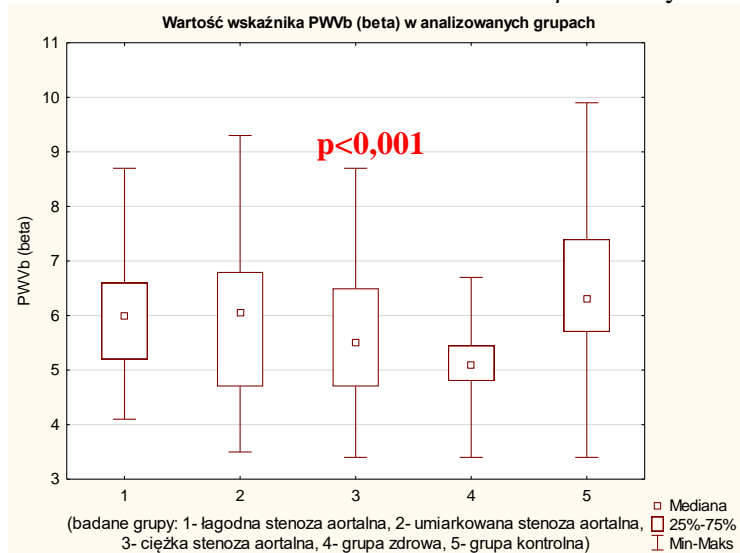
Grupy badane	<b>p</b> B1	<b>p</b> B2	<b>p</b> B3	<b>p</b> Z	<b>p</b> K
<b>p/ B1</b>		1,00	1,00	<b>0,003</b>	0,81
<b>p/ B2</b>	1,00		1,00	<b>0,05</b>	0,23
<b>p/ B3</b>	1,00	1,00		0,21	<b>0,001</b>
<b>p/ Z</b>	<b>0,003</b>	<b>0,05</b>	0,21		<b>&lt; 0,001</b>
<b>p/ K</b>	0,81	0,23	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	

Objaśnienia skrotów: **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną, **Z**- grupa zdrowa, **K**- grupa kontrolna;

**p**-test Anova rang Kruskala-Wallisa/test mediany

**Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

**Rycina nr 22.** Porównanie wartości średnich wskaźnika PWV $\beta$  we wszystkich badanych grupach



Objaśnienia skrotów: **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **p** – test Anova rang Kruskala-Wallisa; **Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$

Wartość średnia wskaźnika PWV $\beta$  była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej w porównaniu z wartościami średnimi tego wskaźnika w grupie zdrowej ( $6,6 \pm 1,3\text{m/s}$  vs  $5,1 \pm 0,7\text{m/s}$ ,  $p < 0,001$ ) i w grupie z ciężką stenozą aortalną ( $6,6 \pm 1,3\text{m/s}$  vs  $5,6 \pm 1,2\text{m/s}$ ,  $p = 0,001$ ).

W grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną wartość średnia wskaźnika PWV $\beta$  była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie osób zdrowych ( $6,0 \pm 1,0\text{m/s}$  vs  $5,1 \pm 0,7\text{m/s}$ ,  $p = 0,003$ ).

#### 4.4.5.3. Wskaźnik Petersona Ep

Wartości p porównań wielokrotnych średnich wartości wskaźnika Ep pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami pacjentów zostały przedstawione w tabeli nr 24 i na rycinie nr 23.

**Tabela nr 24.** Porównanie wartości średnich wskaźnika Ep pomiędzy analizowanymi grupami  
 Test Kruskala-Wallisa:  $H(4, N=210) = 34,1$ .  $p = 0,00001$   
 Test mediany

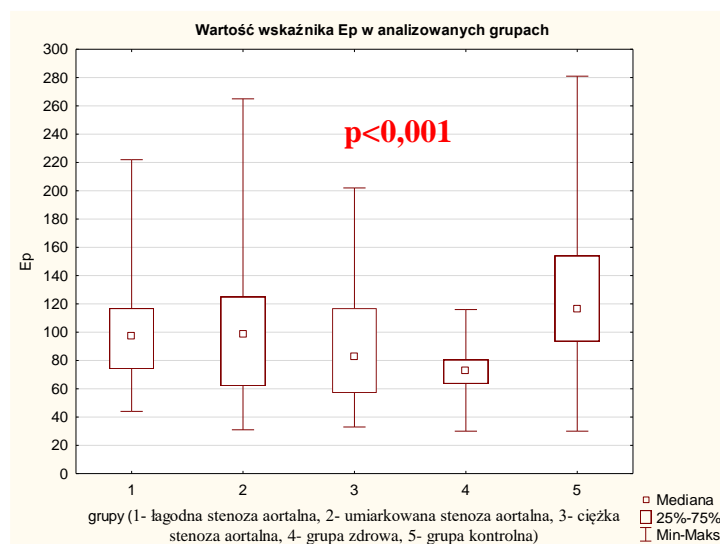
Grupy badane	p B1	p B2	p B3	p Z	p K
p/ B1		1,00	1,00	<b>0,01</b>	<b>0,15</b>
p/ B2	1,00		1,00	<b>0,04</b>	<b>0,07</b>
p/ B3	1,00	1,00		0,23	<b>0,001</b>
p/ Z	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>	0,23		<b>0,001</b>
p/ K	<b>0,15</b>	<b>0,07</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	

Objaśnienia skrótów: **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną, **Z**- grupa zdrowa, **K**- grupa kontrolna;

**p**-test Anova rang Kruskala-Wallisa/test mediany

**Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

**Rycina nr 23.** Porównanie wartości średnich wskaźnika Ep we wszystkich grupach



Objaśnienia skrótów: **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **p** – test Anova rang Kruskala-Wallisa; **Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$

Wartość średnia wskaźnika Ep była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów w grupie kontrolnej w porównaniu z pacjentami zdrowymi ( $126 \pm 48,6\text{kPa}$  vs  $71,6 \pm 18,1\text{kPa}$ ,  $p = 0,001$ ) i pacjentami z ciężką stenozą aortalną ( $126 \pm 48,6\text{kPa}$  vs  $90,2 \pm 40,2\text{kPa}$ ,  $p = 0,001$ ).

Wartości średnie wskaźnika tego były istotnie statystycznie niższe w grupie osób zdrowych niż u pacjentów z łagodną stenozą aortalną ( $71,6 \pm 18,1\text{kPa}$  vs  $100,8 \pm 36,7\text{kPa}$ ,  $p = 0,01$ ) i stenozą umiarkowaną ( $71,6 \pm 18,1\text{kPa}$  vs  $101,4 \pm 50,1\text{kPa}$ ,  $p = 0,04$ ).



#### 4.4.5.4. Wskaźnik podatności naczyń AC

Wartości p porównań wielokrotnych średnich wartości wskaźnika AC pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami pacjentów zostały przedstawione w tabeli nr 25 i na rycinie nr 24.

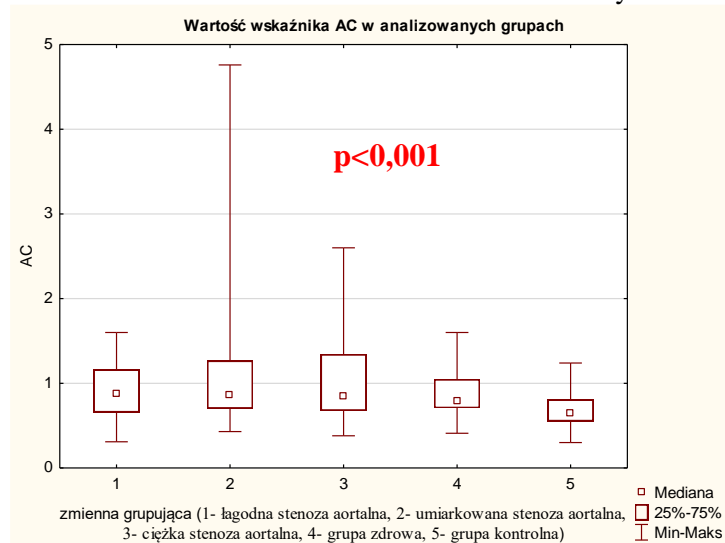
**Tabela nr 25.** Porównanie wartości średnich wskaźnika AC pomiędzy analizowanymi grupami  
Test Kruskala-Wallis:  $H(4, N=210) = 23,1, p = 0,0001$   
Test mediany

Grupy badane	p B1	p B2	p B3	p Z	p K
p/ B1		1,00	1,00	1,00	<b>0,07</b>
p/ B2	1,00		1,00	1,00	<b>0,004</b>
p/ B3	1,00	1,00		1,00	<b>&lt;0,001</b>
p/ Z	1,00	1,00	1,00		<b>0,02</b>
p/ K	<b>0,07</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,02</b>	

Objaśnienia skrotów: **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną, **Z**- grupa zdrowa, **K**- grupa kontrolna;  
p-test Anova rang Kruskala-Wallis/test mediany

**Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

**Rycina nr 24.** Porównanie wartości średnich wskaźnika AC we wszystkich badanych grupach



Objaśnienia skrotów: **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **p** – test Anova rang Kruskala-Wallis  
**Zaznaczono** p na poziomie  $p < 0,05$

Wartość średnia wskaźnika podatności naczyń AC była istotnie statystycznie niższa w grupie kontrolnej w porównaniu z chorymi z grupy umiarkowanej stenozy aortalnej ( $0,7 \pm 0,2 \text{ mm}^2/\text{kPa}$  vs  $1,1 \pm 0,8 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ ,  $p = 0,004$ ) i stenozy ciężkiej ( $0,7 \pm 0,2 \text{ mm}^2/\text{kPa}$  vs  $1,0 \pm$

0,5mm<sup>2</sup>/kPa, p<0,001) oraz w porównaniu z osobami z grupy zdrowej (0,7 ± 0,2mm<sup>2</sup>/kPa vs 0,9 ± 0,3mm<sup>2</sup>/kPa, p=0,02).

#### 4.4.5.5. Wskaźnik wzmocnienia AI

Wartości p porównań wielokrotnych średnich wartości wskaźnika AI pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami pacjentów zostały przedstawione w tabeli nr 26 i na rycinie nr 25.

**Tabela nr 26.** Porównanie wartości średnich wskaźnika AI pomiędzy analizowanymi grupami

Test Kruskala-Wallisa: H ( 4, N= 202) =6,65, p =0,15

Test mediany

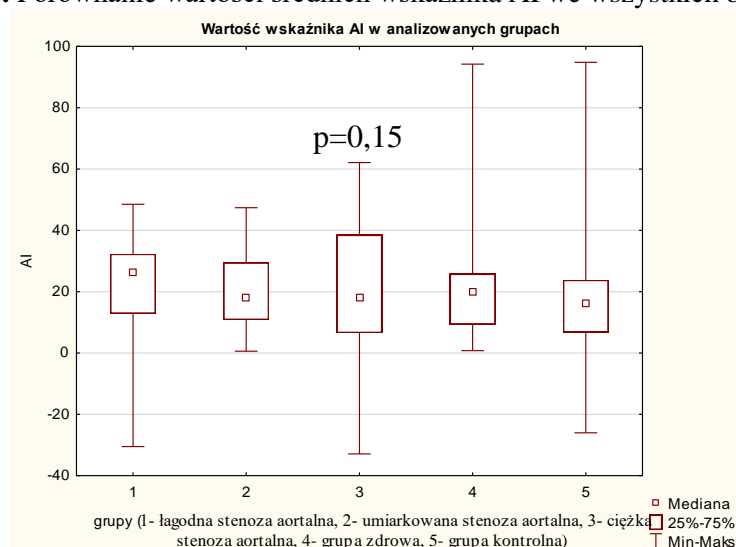
Grupy badane	p B1	p B2	p B3	p Z	p K
p/ B1		1,00	1,00	1,00	<b>0,17</b>
p/ B2	1,00		1,00	1,00	1,00
p/ B3	1,00	1,00		1,00	0,49
p/ Z	1,00	1,00	1,00		1,00
p/ K	<b>0,17</b>	1,00	0,49	1,00	

Objaśnienia skrotów: **B1**- grupa łagodnej stenozы aortalnej, **B2**- grupa umiarkowanej stenozы aortalnej, **B3**- grupa ciężkiej stenozы aortalnej, **Z**- grupa zdrowa, **K**- grupa kontrolna;

**p**-test Anova rang Kruskala-Wallisa/test mediany

**Zaznaczono** p na poziomie trendu p (0,05;0,2)

**Rycina nr 25.** Porównanie wartości średnich wskaźnika AI we wszystkich badanych grupach



Objaśnienia skrotów: **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **p** – test Anova rang Kruskala-Wallisa

Wartość średnia wskaźnika wzmocnienia AI we wszystkich analizowanych grupach pacjentów nie różniła się od siebie w sposób istotny statystycznie.

#### 4.5. Zależności pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej

W tabelach poniżej przedstawiono zależności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami sztywności tętnic a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n, u pacjentów z grupy badanej ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz w podgrupach podzielonych w zależności od stopnia zaawansowania wady. Do przedstawienia powyższych zależności wykorzystano tabele macierzy korelacji z uwzględnieniem wartości współczynnika korelacji Spearmana r i współczynnika p-value.

##### 4.5.1. Wskaźnik sztywności tętnic $\beta$ (beta)

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 27.

**Tabela nr 27.** Macierze korelacji pomiędzy wartościami wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze stenozą aortalną; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana B (n=112)		Łagodna stenozą B1 (n=33)		Umiarkowana stenozą B2 (n=28)		Ciężka stenozą B3 (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
$\beta$ (beta) & wiek	0,19	0,049	0,22	0,21	0,10	0,62	0,20	0,17
$\beta$ (beta) & SBP[mmHg]	0,13	0,17	0,01	0,97	0,15	0,46	0,19	0,19
$\beta$ (beta) & DBP [mmHg]	-0,01	0,89	-0,29	0,11	0,03	0,88	0,11	0,45
$\beta$ (beta) & PP [mmHg]	0,23	0,01	0,40	0,02	0,10	0,61	0,20	0,16
$\beta$ (beta) & NTproBNP[pg/ml]	0,03	0,73	0,01	0,96	0,30	0,14	-0,09	0,55
$\beta$ (beta) & TC [mg/dl]	-0,06	0,58	-0,22	0,24	0,08	0,72	-0,06	0,70
$\beta$ (beta) & LDL-C[mg/dl]	-0,15	0,14	-0,41	0,03	-0,03	0,91	-0,15	0,31
$\beta$ (beta) & HDL-C[mg/dl]	0,05	0,58	0,08	0,69	0,03	0,88	0,09	0,53
$\beta$ (beta) & TG [mg/dl]	-0,01	0,92	0,09	0,64	0,14	0,50	-0,15	0,31
$\beta$ (beta) & kreatynina [mg/dl]	0,00	0,96	-0,18	0,31	0,17	0,39	0,03	0,85
$\beta$ (beta) & eGFR [ml/min]	-0,22	0,02	-0,04	0,83	-0,31	0,11	-0,24	0,09
$\beta$ (beta) & glukoza* [mg/dl]	0,12	0,22	0,40	0,02	-0,12	0,56	0,05	0,72

\*glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;  $\beta$  – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$  (beta); **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

**p** – współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana;

Zaznaczono korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$

Zaznaczono p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

Stwierdzono następujące, istotne zależności:

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a wartością ciśnienia tętna (PP) w całej grupie badanej ( $r= 0,23$ ;  $p= 0,01$ ), jak i w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,40$ ;  $p=0,02$ );

- paradoksalną ujemną korelację wartości wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) z wartością stężenia LDL-C w grupie z łagodną stenozą aortalną ( $r=-0,41$ ;  $p=0,03$ );

- ujemną korelację wartości wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) z wartością wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR w całej grupie badanej ( $r=-0,22$ ;  $p= 0,02$ );

- dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a wartością glikemii przy przyjęciu w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,40$ ;  $p= 0,02$ );

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a wiekiem pacjentów w całej grupie badanej chorych ze stenozą aortalną ( $r=0,19$ ;  $p= 0,049$ );

#### **4.5.2. Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$**

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika PWV $\beta$  a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 28.

**Tabela nr 28.** Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika PWVβ a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana B (n=112)		Łagodna stenozą B1 (n=33)		Umiarkowana stenozą B2 (n=28)		Ciężka stenozą B3 (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PWVβ & wiek	0,12	0,19	0,07	0,72	0,06	0,77	0,19	0,18
PWVβ & SBP [mmHg]	0,34	0,001	0,33	0,06	0,41	0,03	0,36	0,01
PWVβ & DBP [mmHg]	0,27	0,001	0,10	0,56	0,32	0,09	0,33	0,02
PWVβ & PP [mmHg]	0,28	0,001	0,40	0,02	0,16	0,41	0,31	0,03
PWVβ & NTproBNP[pg/ml]	0,00	0,98	-0,01	0,97	0,28	0,16	-0,16	0,27
PWVβ & TC [mg/dl]	0,03	0,78	0,03	0,86	0,09	0,69	0,00	0,97
PWVβ & LDL-C [mg/dl]	-0,08	0,45	-0,10	0,60	-0,06	0,77	-0,12	0,42
PWVβ & HDL-C [mg/dl]	0,06	0,57	0,03	0,88	0,07	0,76	0,09	0,51
PWVβ & TG [mg/dl]	0,05	0,61	0,27	0,14	0,16	0,47	-0,08	0,58
PWVβ & kreatynina [mg/dl]	0,05	0,59	-0,13	0,47	0,29	0,14	0,03	0,82
PWVβ & eGFR [ml/min]	-0,23	0,01	0,01	0,94	-0,42	0,03	-0,23	0,11
PWVβ & glukoza* [mg/dl]	0,12	0,20	0,32	0,07	-0,02	0,92	0,10	0,51

\*glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**PWVβ** – wskaźnik PWVβ – jednopunktowa prędkość fali tętna; **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

**p** – współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana;

**Zaznaczono** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$

**Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05;0,2)$

Stwierdzono następujące, istotne korelacje pomiędzy wartością wskaźnika PWVβ a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n:

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika PWVβ a wartością skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w całej grupie badanej ( $r=0,34$ ;  $p= 0,001$ ), jak i w grupie pacjentów z umiarkowanym ( $r=0,41$ ,  $p=0,03$ ) i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,36$ ;  $p=0,01$ );

- dodatnią korelację wartości wskaźnika PWV $\beta$  z wartością rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w grupie badanej ( $r=0,27$ ,  $p=0,001$ ), jak i w podgrupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,33$ ,  $p=0,02$ );

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$  a wartością ciśnienia tętna (PP) w całej grupie badanej ( $r= 0,28$ ;  $p= 0,001$ ), w grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną ( $r=0,40$ ;  $p=0,02$ ) i u chorych w grupie ze stenozą ciężką ( $r=0,31$ ,  $p=0,03$ );

- ujemną korelację wartości wskaźnika PWV $\beta$  z wartością szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR) w całej badanej grupie pacjentów ze stenozą aortalną ( $r=-0,23$ ;  $p= 0,01$ ) i w grupie chorych z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,42$ ,  $p=0,03$ ).

### 4.5.3. Wskaźnik Petersona Ep

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika Ep a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 29.

**Tabela nr 29.** Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika Ep a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana B (n=112)		Łagodna stenoza B1 (n=33)		Umiarkowana stenoza B2 (n=28)		Ciężka stenoza B3 (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ep & wiek	0,17	0,07	0,10	0,57	0,12	0,55	0,22	0,12
Ep & SBP [mmHg]	0,39	0,001	0,33	0,06	0,44	0,02	0,43	0,001
Ep & DBP [mmHg]	0,22	0,02	0,01	0,97	0,29	0,13	0,30	0,03
Ep & PP [mmHg]	0,39	0,001	0,50	0,001	0,27	0,16	0,40	0,001
Ep & NTproBNP [pg/ml]	0,00	0,97	-0,04	0,82	0,34	0,09	-0,16	0,28
Ep & TC [mg/dl]	0,02	0,84	-0,04	0,85	0,13	0,55	0,03	0,85
Ep & LDL-C [mg/dl]	-0,09	0,37	-0,23	0,25	-0,01	0,97	-0,10	0,49
Ep & HDL-C [mg/dl]	0,07	0,50	0,06	0,74	0,05	0,81	0,11	0,45
Ep & TG [mg/dl]	0,04	0,66	0,25	0,19	0,14	0,51	-0,07	0,60
Ep & kreatynina [mg/dl]	0,06	0,56	-0,16	0,39	0,32	0,09	0,04	0,79
Ep & eGFR [ml/min]	-0,26	0,01	-0,01	0,97	-0,46	0,01	-0,25	0,08
Ep & glukoza* [mg/dl]	0,16	0,10	0,37	0,03	-0,02	0,93	0,12	0,40

\*glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**Ep** – wskaźnik Petersona epsilon; **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej  
**p** – współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana;  
**Zaznaczono** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$   
**Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

Stwierdzono następujące, istotne zależności pomiędzy wskaźnikiem Ep a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n:

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wartością SBP w badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ), jak i w podgrupie chorych ze stenozą aortalną umiarkowaną ( $r=0,44$ ,  $p=0,02$ ) i ciężką ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ );

- dodatnią korelację wartości wskaźnika Ep z wartością DBP w grupie badanej ( $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ), jak i w podgrupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,30$ ,  $p=0,03$ );

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wartością ciśnienia tętna (PP), ponownie w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,39$ ;  $p=0,001$ ), jak i w podgrupie z łagodną stenozą ( $r=0,50$ ;  $p=0,001$ ) i ze stenozą ciężką ( $r=0,40$ ,  $p=0,001$ );

- odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wartością eGFR w grupie badanej ( $r=-0,26$ ;  $p=0,01$ ) oraz w podgrupie z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,46$ ,  $p=0,01$ );

- dodatnią korelację wartości wskaźnika Ep w stosunku do wartości glikemii przy przyjęciu w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,37$ ,  $p=0,03$ ).

#### **4.5.4. Wskaźnik podatności naczyń AC**

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika podatności naczyń AC a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 30.

**Tabela nr 30.** Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika AC a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana B (n=112)		Łagodna stenozą B1 (n=33)		Umiarkowana stenozą B2 (n=28)		Ciężka stenozą B3 (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AC & wiek	0,09	0,36	0,11	0,52	0,22	0,25	0,03	0,86
AC & SBP [mmHg]	-0,38	0,001	-0,51	0,001	-0,41	0,03	-0,35	0,01
AC & DBP [mmHg]	-0,27	0,001	-0,22	0,21	-0,36	0,06	-0,28	0,04
AC & PP [mmHg]	-0,32	0,001	-0,48	0,001	-0,20	0,31	-0,28	0,04
AC & NTproBNP[pg/ml]	0,18	0,07	0,21	0,24	-0,21	0,31	0,30	0,04
AC & TC [mg/dl]	-0,09	0,38	-0,07	0,70	0,06	0,78	-0,14	0,34
AC & LDL-C [mg/dl]	0,00	0,98	-0,03	0,86	0,16	0,46	-0,04	0,80
AC & HDL-C [mg/dl]	-0,10	0,33	-0,03	0,89	0,15	0,50	-0,19	0,17
AC & TG [mg/dl]	0,03	0,79	-0,09	0,62	-0,15	0,49	0,18	0,22
AC & kreatynina [mg/dl]	0,12	0,21	0,35	0,04	-0,19	0,33	0,13	0,37
AC & eGFR [ml/min]	0,00	0,96	-0,21	0,23	0,32	0,09	-0,03	0,84
AC & glukoza* [mg/dl]	-0,04	0,66	-0,12	0,49	-0,03	0,88	0,02	0,90

\*glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**AC** – wskaźnik podatności naczyń; **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

**p** – współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana;

**Zaznaczono** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05;0,2)$

Stwierdzono następujące zależności pomiędzy wskaźnikiem podatności naczyń AC a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n:

- zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AC a wartością SBP we wszystkich analizowanych grupach chorych, tj. w grupie badanej ( $r=-0,38$ ,  $p=0,001$ ), u pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,51$ ,  $p=0,001$ ), jak i u chorych ze stenozą umiarkowaną ( $r=-0,41$ ,  $p=0,03$ ) oraz ciężką ( $r=-0,35$ ,  $p=0,01$ );

- odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a wartością DBP u pacjentów w grupie badanej ( $r=-0,27$ ,  $p=0,001$ ) oraz w podgrupie ze stenozą ciężką ( $r=-0,28$ ,  $p=0,04$ );



- ujemną korelację pomiędzy wartością wskaźnika AC a wartością PP w grupie badanej ( $r=-0,32$ ;  $p= 0,001$ ), u pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,48$ ;  $p=0,001$ ) oraz w grupie z ciężką stenozą ( $r=-0,28$ ,  $p=0,04$ );

- korelację dodatnią pomiędzy wartością wskaźnika AC a stężeniem NT-proBNP w grupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,30$ ,  $p=0,04$ );

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AC a stężeniem kreatyniny w grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ).

#### 4.5.5. Wskaźnik wzmocnienia AI

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika wzmocnienia AI a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 31.

**Tabela nr 31.** Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika AI a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana B (n=112)		Łagodna stenozą B1 (n=33)		Umiarkowana stenozą B2 (n=28)		Ciężka stenozą B3 (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AI & wiek	-0,21	0,02	-0,04	0,85	0,04	0,84	-0,32	0,02
AI & SBP [mmHg]	0,05	0,58	0,56	0,001	0,02	0,92	-0,19	0,18
AI & DBP [mmHg]	0,09	0,33	0,38	0,03	0,12	0,54	-0,10	0,49
AI & PP [mm/Hg]	0,01	0,95	0,40	0,02	0,04	0,83	-0,14	0,32
AI & NTproBNP [pg/ml]	-0,13	0,19	0,05	0,77	-0,18	0,37	-0,16	0,27
AI & TC [mg/dl]	0,07	0,48	0,20	0,30	-0,18	0,41	0,11	0,43
AI & LDL-C [mg/dl]	0,10	0,34	0,26	0,18	-0,17	0,42	0,09	0,55
AI & HDL-C [mg/dl]	-0,03	0,78	-0,27	0,16	-0,02	0,94	0,09	0,51
AI & TG [mg/dl]	-0,05	0,62	0,01	0,94	-0,25	0,24	-0,07	0,63
AI & kreatynina [mg/dl]	-0,03	0,75	0,19	0,28	0,04	0,85	-0,12	0,42
AI & eGFR [ml/min]	0,16	0,09	-0,12	0,50	0,09	0,64	0,27	0,06
AI & glukoza* [mg/dl]	-0,13	0,18	-0,24	0,18	-0,08	0,67	-0,08	0,59

\*glukoza przy przyjęciu

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**AI** – wskaźnik wzmocnienia; **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **PP** – ciśnienie tętna; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **TC** - cholesterol całkowity; **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **HDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **TG** – triglicerydy; **eGFR** – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

**p** – współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana;

**Zaznaczono** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05;0,2)$

Stwierdzono następujące, istotne zależności pomiędzy wskaźnikiem AI a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n:

- dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika AI a wartością SBP w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,56$ ,  $p=0,001$ );

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AI a wartością DBP w grupie ze stenozą łagodną ( $r=-0,38$ ,  $p=0,03$ );

- korelację dodatnią pomiędzy wartością wskaźnika AI a wartością ciśnienia tętna również w grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną ( $r=0,40$ ,  $p=0,002$ );

- zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AI a wiekiem chorych z grupy badanej ( $r=-0,21$ ,  $p=0,02$ ) i z grupy z ciężką stenozą aortalną ( $r=-0,32$ ,  $p=0,02$ ).

#### **4.6. Zależności pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej**

W tabelach poniżej przedstawiono zależności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami sztywności tętnic a parametrami echokardiograficznymi, u pacjentów w grupie badanej ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz przy uwzględnieniu podziału na grupy w zależności od stopnia zaawansowania wady.

Do przedstawienia poniższych zależności wykorzystano tabele macierzy korelacji z uwzględnieniem wartości współczynnika p-value i współczynnika korelacji Spearmana r.

##### **4.6.1. Wskaźnik sztywności tętnic $\beta$ (beta)**

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów w grupie badanej ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz przy uwzględnieniu podziału na podgrupy ze względu na stopień zaawansowania wady na stenozę łagodną, umiarkowaną i ciężką, przedstawiono w tabeli nr 32.

**Tabela nr 32.** Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r.

Macierz korelacji	Grupa badana (B) (n=112)		Łagodna stenozą (B1) (n=33)		Umiarkowana stenozą (B2) (n=28)		Ciężka stenozą (B3) (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
$\beta$ & LVEF [%]	0,04	0,65	0,06	0,74	0,02	0,90	0,07	0,60
$\beta$ & LVEDd [mm]	-0,15	0,11	0,02	0,92	0,15	0,44	-0,39	0,01
$\beta$ & IVSDd [mm]	-0,12	0,20	-0,12	0,50	0,19	0,33	-0,22	0,13
$\beta$ & Ao-op [mm]	-0,30	0,001	-0,22	0,21	-0,30	0,12	-0,37	0,01
$\beta$ & Ao-tub [mm]	-0,11	0,27	-0,16	0,39	0,13	0,52	-0,10	0,48
$\beta$ & LA [mm]	0,05	0,63	-0,14	0,43	0,12	0,55	0,04	0,77
$\beta$ & dysf.rozk. - 1; 2; 3 st	0,04	0,66	-0,17	0,36	0,36	0,07	-0,02	0,90
$\beta$ & E/A	0,09	0,36	-0,13	0,49	0,24	0,27	0,10	0,53
$\beta$ & E/e'	0,16	0,17	0,03	0,91	0,26	0,25	0,16	0,39
$\beta$ & PPG [mmHg]	-0,15	0,12	-0,18	0,33	-0,03	0,87	0,00	0,98
$\beta$ & MPG [mmHg]	-0,13	0,17	-0,14	0,44	0,02	0,92	0,02	0,88
$\beta$ & v max [m/s]	-0,12	0,22	-0,13	0,49	0,06	0,78	-0,02	0,88

Objaśnienia skrótów: **B**-grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

$\beta$  - wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$  (beta); **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/A** – iloraz wczesnorozkurczowej maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) i późnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (fala A); **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną;

**p**- współczynnik istotności statystycznej p; **r** – współczynnik korelacji Spearmana r

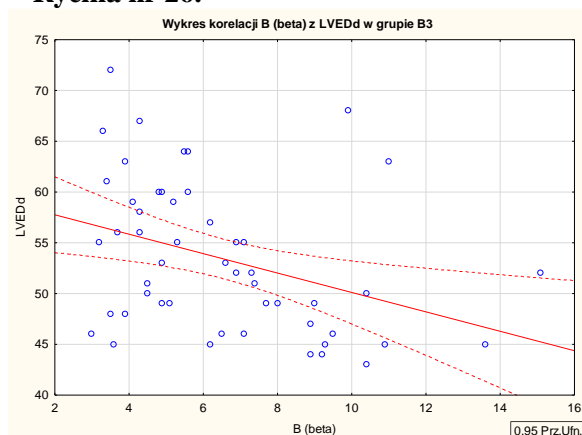
Zaznaczono korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$

Zaznaczono p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

Stwierdzono następujące, istotne zależności pomiędzy wskaźnikiem sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a parametrami echokardiograficznymi :

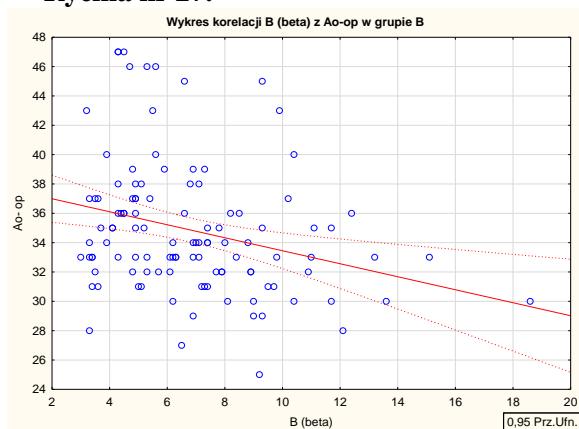
- ujemną korelację wartości wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) z wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (LVEDd) w grupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną ( $r=-0,39$ ;  $p=0,01$ ); zależność tę przedstawiono na rycinie nr 26.

**Rycina nr 26.**

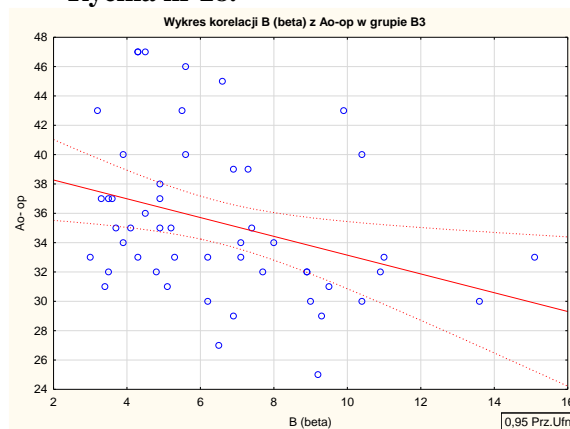


- zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a wymiarem opuszki aorty wstępującej w badanej grupie badanej ( $r=-0,30$ ;  $p=0,001$ ), jak i w podgrupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,37$ ;  $p=0,01$ ); zależności te przedstawiono na rycinach nr 27 i 28.

**Rycina nr 27.**



**Rycina nr 28.**



Spośród pozostałych badanych zależności pomiędzy wskaźnikiem sztywności tętnic  $\beta$  (beta) a parametrami echokardiograficznymi stwierdzono jeszcze kilka korelacji, wykazujących trend w kierunku zależności istotnych statystycznie, należały do nich:

- ujemna korelacja pomiędzy wskaźnikiem  $\beta$  a grubością przegrody międzykomorowej w grupie ciężkiej stenozy ( $r=-0,22$ ,  $p=0,13$ );

- ujemna korelacja pomiędzy wskaźnikiem  $\beta$  a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie stenozy umiarkowanej ( $r=-0,30$ ,  $p=0,12$ );

- zależność wprost proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem  $\beta$  a rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie umiarkowanej stenozy ( $r=0,36$ ,  $p=0,07$ );

- zależność wprost proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem  $\beta$  a parametrem  $E/e'$  w całej grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,16$ ,  $p=0,17$ );

- korelacje ujemne wartości wskaźnika  $\beta$  z gradientem średnim (MPG) i maksymalnym (PPG) przepływu przez zastawkę aortalną w całej badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (odpowiednio  $r=-0,13$ ,  $p=0,17$  oraz  $r=-0,15$ ,  $p=0,12$ ).

#### 4.6.2. Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWV $\beta$

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika PWV $\beta$  a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej, również przy uwzględnieniu podziału na grupy w zależności od stopnia zaawansowania wady aortalnej przedstawiono w tabeli nr 33.

**Tabela nr 33.** Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem PWV $\beta$  a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r.

Macierz korelacji	Grupa badana (B) (n=112)		Łagodna stenozą (B1) (n=33)		Umiarkowana stenozą (B2) (n=28)		Ciężka stenozą (B3) (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PWV $\beta$ & LVEF [%]	0,04	0,66	0,04	0,81	-0,06	0,77	0,11	0,43
PWV $\beta$ & LVEDd [mm]	-0,19	0,04	-0,02	0,92	0,15	0,45	-0,42	0,001
PWV $\beta$ & IVSDd [mm]	-0,09	0,37	-0,18	0,31	0,28	0,15	-0,16	0,26
PWV $\beta$ & Ao-op [mm]	-0,30	0,001	-0,10	0,58	-0,32	0,10	-0,41	0,001
PWV $\beta$ & Ao-tub [mm]	-0,15	0,11	-0,11	0,55	0,04	0,85	-0,17	0,24
PWV $\beta$ & LA [mm]	0,05	0,62	-0,15	0,42	0,08	0,67	0,04	0,80
PWV $\beta$ & dysf.rozk. - 1; 2; 3st	0,05	0,58	-0,12	0,52	0,38	0,049	-0,05	0,74
PWV $\beta$ & E/A	0,08	0,44	-0,16	0,40	0,24	0,26	0,07	0,68
PWV $\beta$ & E/e'	0,07	0,56	-0,13	0,55	0,13	0,56	0,11	0,54
PWV $\beta$ & PPG [mmHg]	-0,15	0,13	-0,04	0,82	-0,01	0,95	0,05	0,72
PWV $\beta$ & MPG [mmHg]	-0,14	0,16	-0,04	0,85	0,04	0,84	0,07	0,61
PWV $\beta$ & v max [m/s]	-0,11	0,25	-0,03	0,87	0,05	0,83	0,04	0,80

Objaśnienia skrótów: **B**-grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**PWVβ** - wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna; **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSdd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/A** – iloraz wczesnorozkurczowej maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) i późnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (fala A); **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną;

**p**- współczynnik istotności statystycznej **p**; **r** – współczynnik korelacji Spearmana **r**

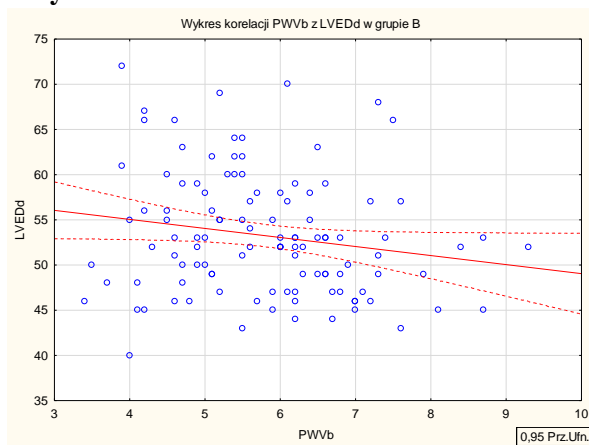
**Zaznaczono** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$

**Zaznaczono** **p** na poziomie trendu  $p < 0,05; 0,2$

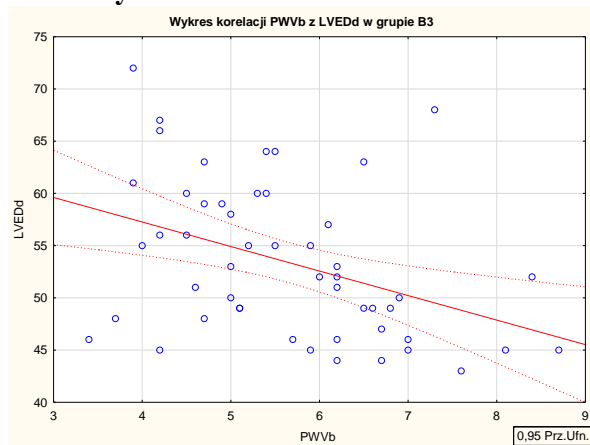
Stwierdzono następujące, istotne zależności pomiędzy wskaźnikiem PWVβ a parametrami echokardiograficznymi:

- zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika PWVβ a wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (LVEDd) w grupie badanej pacjentów ze stenozą aortalną ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,04$ ), jak i w podgrupie pacjentów z wadą ciężką ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,001$ ), zależności te przedstawiono na rycinach 29 i 30.

**Rycina nr 29.**

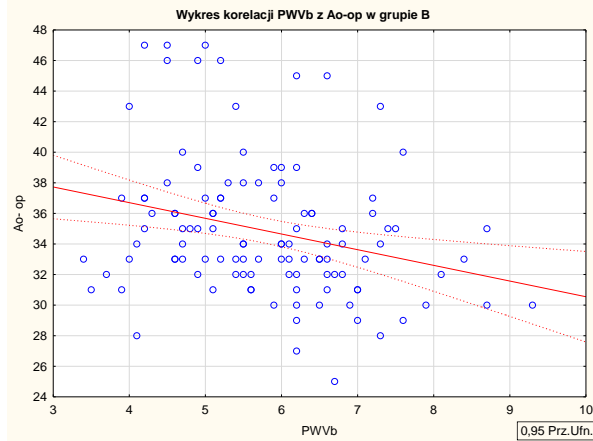


**Rycina nr 30.**



- ujemną korelację pomiędzy wartością wskaźnika PWVβ a wymiarem opuszki aorty wstępującej, zarówno w grupie badanej ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,001$ ), jak i w grupie chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,001$ ); zależności te przedstawiono na rycinach nr 31 i 32.

**Rycina nr 31.**

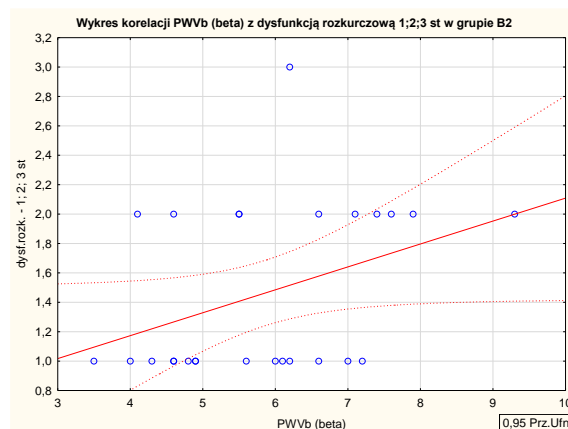


**Rycina nr 32.**



- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wskaźnikiem PWVβ a rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie umiarkowanej stenozy ( $r=0,38$ ,  $p=0,049$ ); zależność tę przedstawiono na rycinie nr 33.

**Rycina nr 33.**



Spośród pozostałych badanych zależności pomiędzy wskaźnikiem PWVβ a parametrami echokardiograficznymi stwierdzono jeszcze kilka, wykazujących trend w kierunku istotności statystycznej, należały do nich korelacje:

- dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem PWVβ a grubością przegrody międzykomorowej w grupie z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,28$ ,  $p=0,15$ )

- ujemna korelacja pomiędzy wskaźnikiem PWVβ a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie umiarkowanej stenozy ( $r=-0,32$ ,  $p=0,10$ );

- zależność odwrotnie proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem PWVβ a wymiarem części tubularnej aorty wstępującej w całej grupie badanej ( $r=-0,15$ ,  $p=0,11$ );

- korelacje ujemne wartości wskaźnika  $PWV\beta$  z MPG i PPG przepływu przez zastawkę aortalną w całej badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (odpowiednio:  $r=-0,14$ ,  $p=0,16$  oraz  $r=-0,15$ ,  $p=0,13$ ).

### 4.6.3. Wskaźnik Petersona Ep

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika Ep a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz przy podziale na grupy w zależności od stopnia jej stenozy przedstawiono w tabeli nr 34.

**Tabela nr 34.** Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem Ep a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana (B) (n=112)		Łagodna stenozą (B1) (n=33)		Umiarkowana stenozą (B2) (n=28)		Ciężka stenozą (B3) (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ep & LVEF [%]	0,08	0,41	0,11	0,53	0,01	0,97	0,13	0,35
Ep & LVEDd [mm]	-0,20	0,03	-0,04	0,83	0,10	0,62	-0,41	0,001
Ep & IVSDd [mm]	-0,10	0,30	-0,17	0,35	0,26	0,18	-0,18	0,21
Ep & Ao-op [mm]	-0,33	0,001	-0,14	0,44	-0,36	0,06	-0,44	0,001
Ep & Ao-tub [mm]	-0,20	0,04	-0,13	0,49	-0,04	0,83	-0,22	0,13
Ep & LA [mm]	0,03	0,73	-0,17	0,36	0,06	0,77	0,05	0,74
Ep & dysf.rozk. - 1; 2; 3st	0,05	0,62	-0,14	0,45	0,37	0,06	-0,04	0,79
Ep & E/A	0,10	0,35	-0,17	0,38	0,23	0,29	0,11	0,49
Ep & E/e'	0,09	0,43	-0,07	0,74	0,16	0,49	0,14	0,46
Ep & PPG [mmHg]	-0,15	0,12	-0,13	0,46	-0,01	0,94	0,06	0,69
Ep & MPG [mmHg]	-0,13	0,16	-0,12	0,52	0,04	0,82	0,07	0,61
Ep & v max [m/s]	-0,12	0,24	-0,13	0,49	0,05	0,80	0,04	0,77

Objaśnienia skrótów: **B**-grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**Ep** - wskaźnik Petersona epsilon; **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/A** – iloraz wczesnorozkurczowej maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) i późnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (fala A); **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną;

**p**- współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana

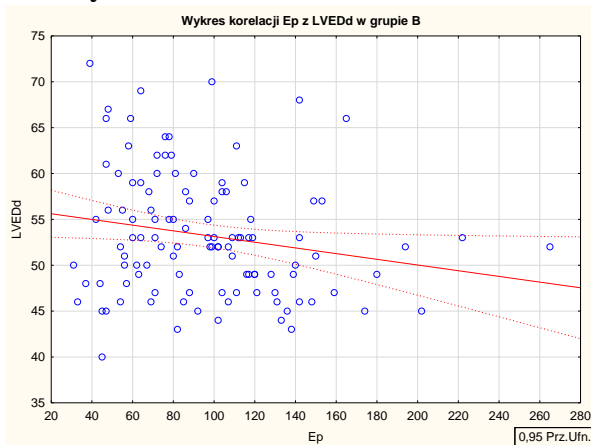
**Zaznaczone** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczone** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$



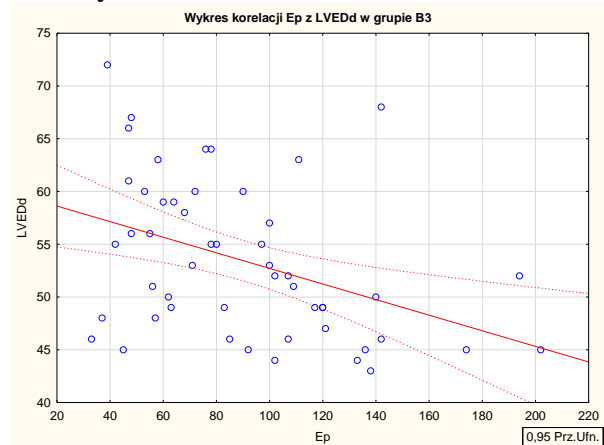
Stwierdzono następujące, istotne zależności pomiędzy wskaźnikiem Ep a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej:

- zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (LVEDd) w grupie badanej pacjentów ze stenozą aortalną ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,03$ ), jak i w podgrupie pacjentów ze stenożą ciężką ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,001$ ); zależności te zostały przedstawione na rycinie nr 34 i 35.

**Rycina nr 34.**

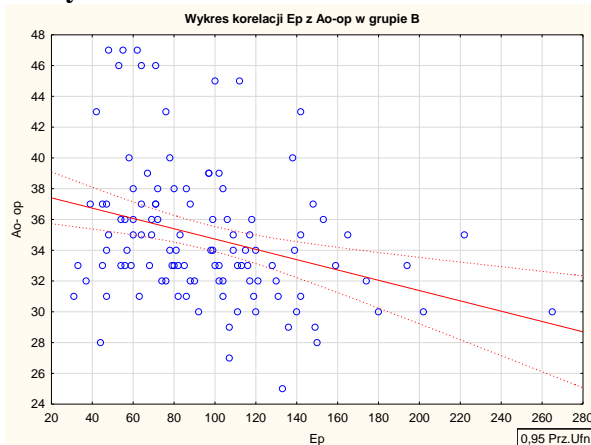


**Rycina nr 35.**

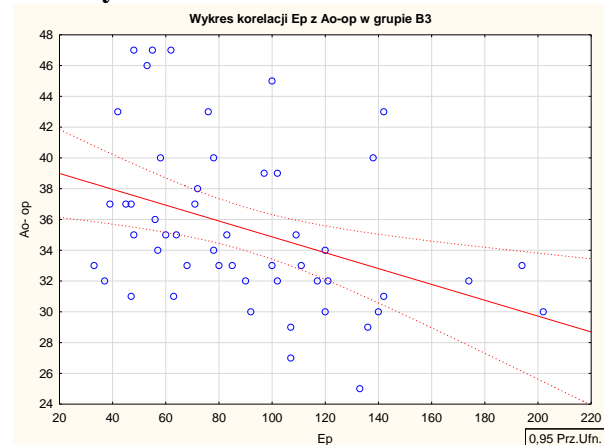


- ujemną korelację pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wymiarem opuszki aorty wstępującej, również w grupie badanej ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,001$ ) i w grupie z ciężką stenożą aortalną ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,001$ ), co przedstawiono na rycinach nr 36 i 37.

**Rycina nr 36.**

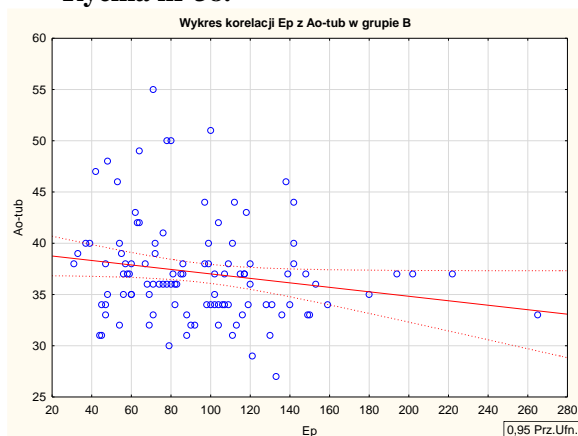


**Rycina nr 37.**



- ujemną korelację stwierdzono także pomiędzy wskaźnikiem Ep a wymiarem aorty wstępującej w jej części tubularnej w grupie badanej ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,04$ ); korelację tę przedstawiono na rycinie nr 38.

**Rycina nr 38.**



Spośród pozostałych badanych zależności pomiędzy wskaźnikiem Ep a parametrami echokardiograficznymi stwierdzono jeszcze kilka, wykazujących trend w kierunku istotności statystycznej, należały do nich korelacje:

- dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem Ep a grubością przegrody międzykomorowej w grupie umiarkowanej stenozy ( $r=0,26$ ,  $p=0,18$ );

- ujemna korelacja pomiędzy wskaźnikiem Ep a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie z umiarkowanym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,36$ ,  $p=0,06$ );

- zależność odwrotnie proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem Ep a wymiarem części tubularnej aorty wstępującej w grupie ze stenozą ciężką ( $r=-0,22$ ,  $p=0,13$ );

- zależność wprost proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem Ep a rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie umiarkowanej stenozy ( $r=0,37$ ,  $p=0,06$ );

- korelacje ujemne wartości wskaźnika Ep z gradientem średnim i maksymalnym przepływu przez zastawkę aortalną w całej badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (odpowiednio  $r=-0,13$ ,  $p=0,16$  oraz  $r=-0,15$ ,  $p=0,12$ ).

#### **4.6.4. Wskaźnik podatności naczyń AC**

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika podatności naczyń AC a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 35.

**Tabela nr 35.** Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem AC a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą aortalną ; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana (B) (n=112)		Łagodna stenoza (B1) (n=33)		Umiarkowana stenoza (B2) (n=28)		Ciężka stenoza (B3) (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AC & LVEF [%]	-0,11	0,27	-0,15	0,41	0,16	0,43	-0,20	0,15
AC & LVEDd [mm]	0,26	0,01	0,17	0,34	-0,17	0,38	0,52	0,001
AC & IVSDd [mm]	0,12	0,22	0,39	0,03	-0,19	0,34	0,08	0,58
AC & Ao-op [mm]	0,18	0,06	0,12	0,50	0,13	0,51	0,30	0,03
AC & Ao-tub [mm]	0,13	0,18	0,18	0,32	-0,08	0,67	0,17	0,23
AC & LA [mm]	0,23	0,01	0,42	0,02	0,05	0,80	0,25	0,08
AC & dysf.rozk. - 1; 2;3st	0,18	0,06	0,27	0,13	-0,08	0,71	0,28	0,05
AC & E/A	0,15	0,16	0,29	0,12	0,06	0,77	0,13	0,41
AC & E/e`	0,10	0,37	0,21	0,33	-0,11	0,62	0,25	0,18
AC & PPG [mmHg]	0,07	0,43	0,19	0,28	0,01	0,96	-0,12	0,40
AC & MPG [mmHg]	0,03	0,72	0,12	0,51	-0,09	0,64	-0,15	0,30
AC & v max[mmHg]	0,04	0,72	0,22	0,24	-0,07	0,74	-0,12	0,40

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**AC** – wskaźnik podatności naczyń; **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/A** – iloraz wczesnorozkurczowej maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) i późnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (fala A); **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną;

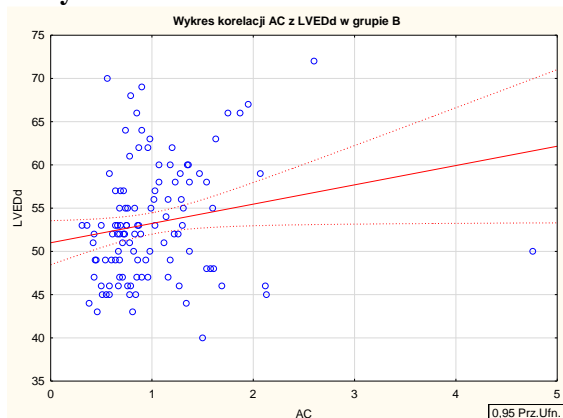
**p**- współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana r

**Zaznaczone** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczone** p na poziomie trendu  $p < (0,05;0,2)$

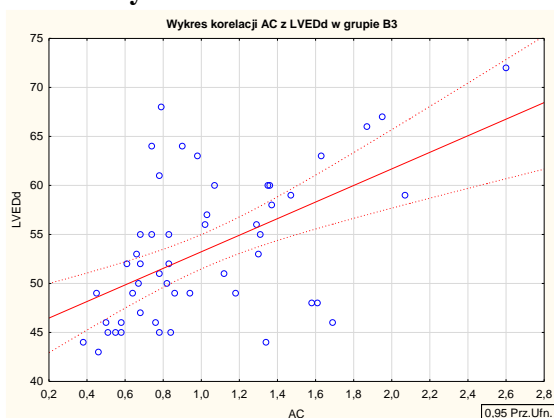
Stwierdzono następujące, istotne korelacje pomiędzy wskaźnikiem podatności naczyń AC a parametrami echokardiograficznymi:

- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AC a LVEDd w badanej grupie pacjentów ze stenozą aortalną ( $r=0,26$ ;  $p= 0,01$ ), jak i w podgrupie chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,52$ ;  $p=0,001$ ); korelacje te zilustrowano na rycinach nr 39 i 40.

**Rycina nr 39.**



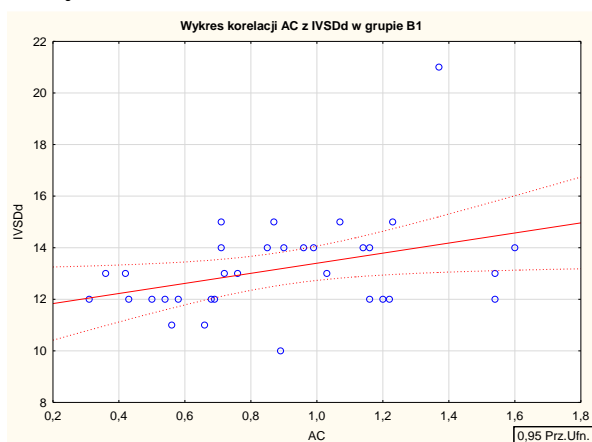
**Rycina nr 40.**



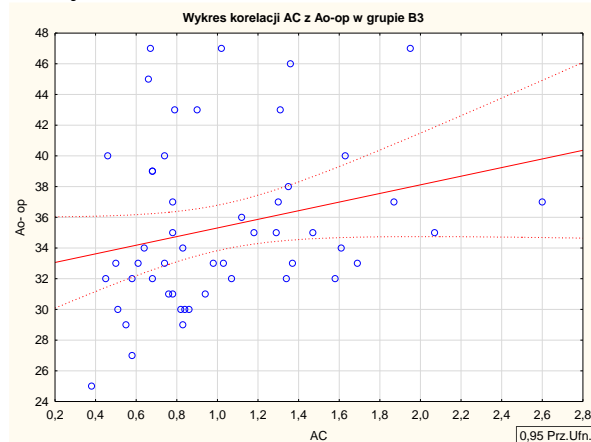
- dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika AC a LVEDd w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,39$ ;  $p=0,03$ ); zależność tę zilustrowano na rycinie nr 41.

- dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem AC a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną ( $r=0,3$ ;  $p=0,03$ ), co przedstawiono na rycinie nr 42.

**Rycina nr 41.**

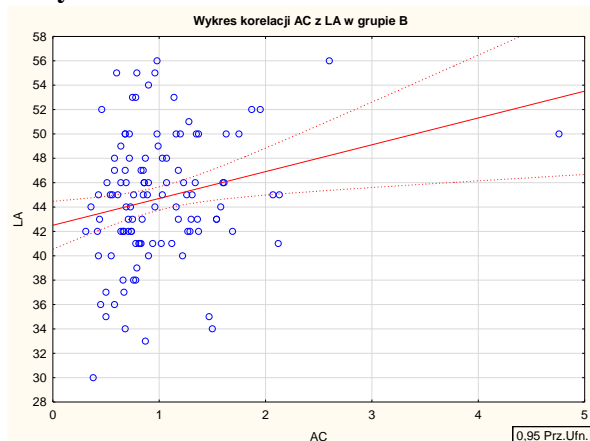


**Rycina nr 42.**

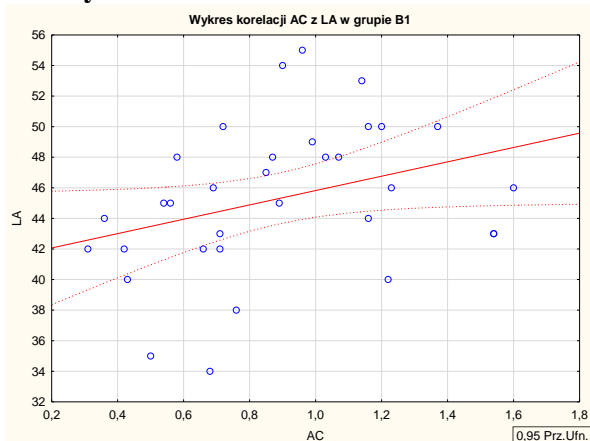


- ponadto wykazano zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AC a wymiarem lewego przedsionka zarówno w grupie badanej chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,23$ ;  $p=0,01$ ), jak i w podgrupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną ( $r=0,42$ ;  $p=0,02$ ); zależności te przedstawiono na rycinach nr 43 i 44.

**Rycina nr 43.**



**Rycina nr 44.**



Spośród pozostałych badanych zależności pomiędzy wskaźnikiem podatności naczyń AC a parametrami echokardiograficznymi stwierdzono jeszcze kilka, wykazujących trend w kierunku istotności statystycznej, należały do nich korelacje:

- ujemna korelacja pomiędzy wskaźnikiem AC a frakcją wyrzutową lewej komory w grupie ciężkiej stenozы aortalnej ( $r=-0,20$ ,  $p=0,15$ );

- dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem AC a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,18$ ,  $p=0,06$ );

- dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem AC a wymiarem części tubularnej aorty wstępującej w grupie badanej ( $r=0,13$ ,  $p=0,18$ );

- zależność wprost proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem AC a wymiarem lewego przedsionka w grupie z ciężką stenozą aortalną ( $r=0,25$ ,  $p=0,08$ );

- zależność wprost proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem AC a rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie badanej ( $r=0,18$ ,  $p=0,06$ ), łagodnej stenozы aortalnej ( $r=0,27$ ,  $p=0,13$ ) i stenozы ciężkiej ( $r=0,28$ ,  $p=0,05$ );

- korelacja dodatnia wartości wskaźnika AC z parametrem E/A w grupie badanej ( $r=0,15$ ,  $p=0,16$ ) i w grupie z łagodną stenozą aortalną ( $r=0,29$ ,  $p=0,12$ );

- zależność wprost proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem AC a parametrem E/e' w grupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,25$ ,  $p=0,18$ ).

#### 4.6.5. Wskaźnik wzmocnienia AI

Zależności pomiędzy wartościami wskaźnika wzmocnienia AI a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przedstawiono w tabeli nr 36.

**Tabela nr 36.** Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą aortalną; wartości współczynników korelacji Spearmana r

Macierz korelacji	Grupa badana (B) (n=112)		Łagodna stenozą (B1) (n=33)		Umiarkowana stenozą (B2) (n=28)		Ciężka stenozą (B3) (n=51)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
AI & LVEF [%]	0,01	0,91	0,07	0,70	-0,16	0,43	0,08	0,57
AI & LVEDd [mm]	0,08	0,40	0,06	0,74	0,10	0,62	0,05	0,75
AI & IVSDd [mm]	0,12	0,20	-0,27	0,13	0,27	0,16	0,28	0,04
AI & Ao- op [mm]	0,13	0,18	0,06	0,73	0,14	0,49	0,16	0,27
AI & Ao-tub [mm]	0,08	0,41	-0,03	0,89	0,14	0,49	0,13	0,39
AI & LA [mm]	-0,16	0,08	-0,02	0,90	-0,07	0,74	-0,29	0,04
AI & dysf.rozk. - 1; 2;3st	-0,18	0,07	0,00	1,00	0,04	0,86	-0,36	0,01
AI & E/A	-0,19	0,06	0,10	0,61	0,08	0,71	-0,43	0,001
AI & E/e'	-0,09	0,44	0,21	0,33	0,15	0,51	-0,45	0,01
AI & PPG [mmHg]	0,04	0,67	0,04	0,81	0,27	0,16	0,17	0,24
AI & MPG [mmHg]	0,06	0,56	0,06	0,76	0,27	0,16	0,17	0,23
AI & v max [m/s]	0,03	0,76	-0,09	0,63	0,24	0,25	0,18	0,23

Objaśnienia skrótów: **B**- grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2**- grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

**AI** – wskaźnik wzmocnienia; **LVEF** – wartość frakcji wyrzutowej lewej komory; **LVEDd** – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; **IVSDd** – wymiar końcoworozkurczowy grubości przegrody międzykomorowej; **Ao-op** – wymiar opuszki aorty wstępującej; **Ao-tub** – wymiar części tubularnej aorty wstępującej; **LA** – wymiar lewego przedsionka; **E/A** – iloraz wczesnorozkurczowej maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) i późnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (fala A); **E/e'** – iloraz maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (E) i wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'); **PPG** – maksymalny gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **MPG** – średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną; **v max** – szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną;

**p**- współczynnik istotności statystycznej; **r** – współczynnik korelacji Spearmana

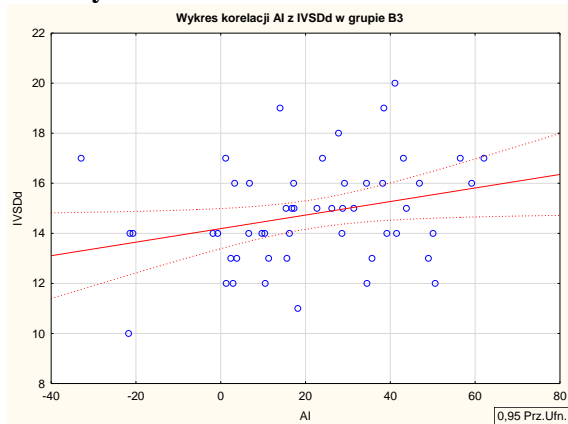
**Zaznaczono** korelacje istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

Stwierdzono następujące, istotne statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrami echokardiograficznymi:

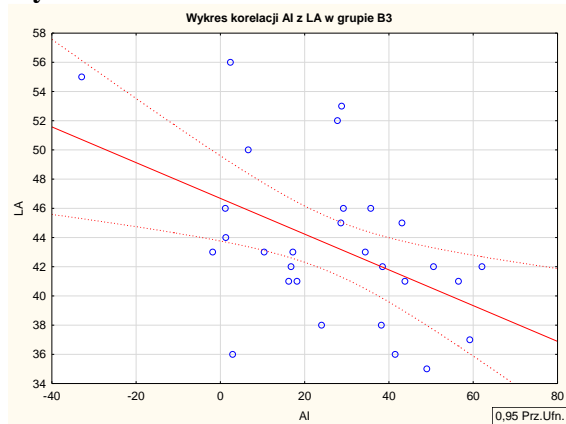
- zależność wprost proporcjonalną pomiędzy wartością wskaźnika AI a IVSDd w grupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,04$ ), zależność tę ilustruje rycina nr 45.

- ujemną korelację pomiędzy wartością wskaźnika AI a wymiarem lewego przedsionka w grupie chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,04$ ); korelację tą pokazano na rycinie nr 46.

**Rycina nr 45.**



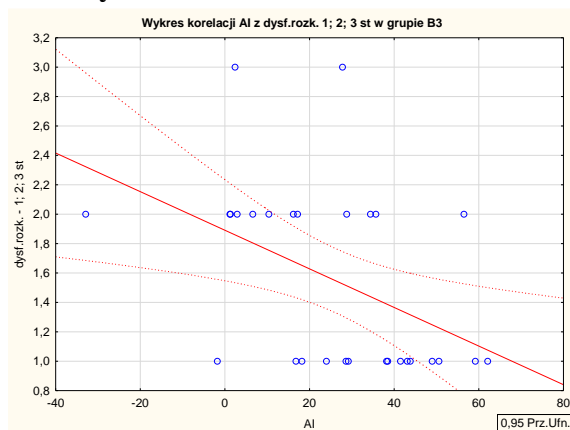
**Rycina nr 46.**



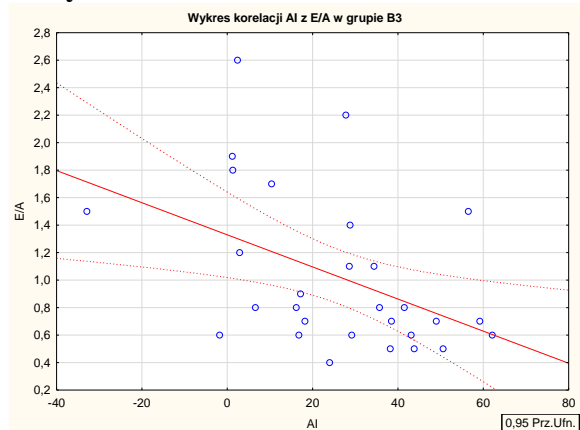
- ujemną korelację wskaźnika AI w grupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną z obecnością dysfunkcji rozkurczowej lewej komory ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,01$ ), co przedstawiono na rycinie nr 47.

- zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrem E/A ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,001$ ) w grupie z ciężkim zwężeniem zastawki, co przedstawiono na rycinie nr 48.

**Rycina nr 47.**

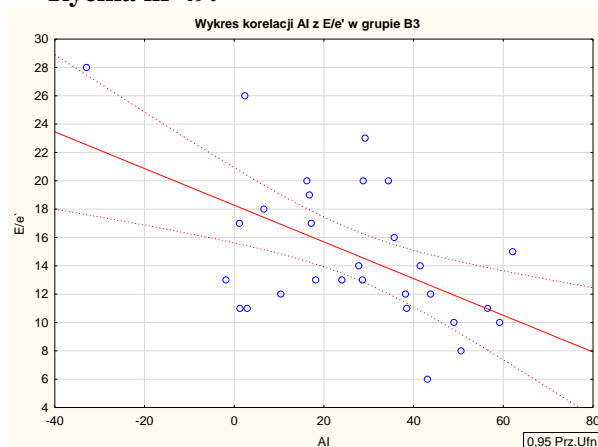


**Rycina nr 48.**



- korelację ujemną pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrem E/e' ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,01$ ) w grupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej; zależność tę przedstawiono na rycinie nr 49.

**Rycina nr 49.**



Spośród pozostałych badanych zależności pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrami echokardiograficznymi stwierdzono jeszcze kilka, wykazujących trend w kierunku istotności statystycznej, należały do nich korelacje:

- dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem AI a grubością przegrody międzykomorowej w grupie badanej ( $r=0,12$ ,  $p=0,20$ ) oraz w grupie umiarkowanej stenozы aortalnej ( $r=0,27$ ,  $p=0,16$ ), a także zależność odwrotnie proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem AI a IVSDd w grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną ( $r=-0,27$ ,  $p=0,13$ );

- dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem AI a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=0,13$ ,  $p=0,18$ );

- zależność odwrotnie proporcjonalna pomiędzy wskaźnikiem AI a wymiarem lewego przedsionka w grupie badanej ( $r=-0,16$ ,  $p=0,08$ );

- ujemna korelacja wskaźnika AI z rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie badanej ( $r=-0,18$ ,  $p=0,07$ );

- korelacja ujemna wartości wskaźnika AI z parametrem E/A w grupie całej badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ( $r=-0,19$ ,  $p=0,06$ );

- korelacje dodatnie wartości wskaźnika AI z gradientem średnim (MPG) i maksymalnym (PPG) przepływu przez zastawkę aortalną w grupie pacjentów z umiarkowanym jej zwężeniem (odpowiednio:  $r=0,27$ ,  $p=0,16$  oraz  $r=0,27$ ,  $p=0,16$ ).



## 4.7. Porównanie wskaźników sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od występowania chorób towarzyszących

### 4.7.1. Cukrzyca

Porównanie wartości średnich poszczególnych parametrów sz.t. w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, w zależności od współwystępowania cukrzycy, jako czynnika różnicującego, przedstawiono w tabeli nr 37.

**Tabela nr 37.** Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności cukrzycy (DM)  
Test U'Manna-Whitney'a

Cukrzyca				
Parametry sztywności tętnic/ badane grupy	p B (n=112)	p B1 (n=33)	p B2 (n=28)	p B3 (n=51)
$\beta$ (beta) [-]	0,40	<b>0,09</b>	0,88	0,79
PWV $\beta$ [m/s]	0,38	<b>0,09</b>	0,90	0,69
Ep [kPa]	0,23	<b>0,05</b>	0,94	0,63
AC [mm <sup>2</sup> /kPa]	0,87	0,28	0,85	0,47
AI [%]	0,51	0,65	0,58	0,66

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

$\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia;  
**p**- test U'Manna-Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

W oparciu o wyniki porównań wartości średnich poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych dodatkowo w zależności od współwystępowania cukrzycy jako czynnika różnicującego, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Szczegółowe wartości poszczególnych wskaźników sz.t. w grupie badanej, podzielonych w zależności od występowania cukrzycy, przedstawiono w tabeli nr 38.

**Tabela nr 38.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności cukrzycy  
Test U'Manna-Whitney'a

<b>Cukrzyca (DM)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B (+) n=44</b>	<b>Grupa B (-) n=68</b>	<b>B (+) vs B (-) p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	7,0 ± 2,7 6,9 [4,9; 8,8] 3,2 – 13,2	6,5 ± 2,6 6,1 [4,5; 8,1] 3,0 – 15,1	0,40
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	5,9 ± 1,1 6,1 [5,0; 6,6,] 3,5 – 7,9	5,7 ± 1,2 5,5 [4,7; 6,6,] 3,4 – 8,7	0,38
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	98,8 ± 36,9 101,0 [68,5; 119,0] 31,0 – 180,0	91,9 ± 40,1 83,0 [60,0; 117,0] 33,0 – 222,0	0,23
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,0 ± 0,7 0,9 [0,7; 1,3] 0,3 – 4,8	1,0 ± 0,5 0,9 [0,7; 1,2] 0,4 – 2,6	0,87
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	22,7 ± 18,3 22,9 [13,4; 37,0] -30,5 – 62,1	20,8 ± 18,5 21,9 [6,5; 34,5] -32,9 – 59,2	0,51

Objaśnienia skrótów: : **AS** – stenoza aortalna; **DM** – cukrzyca; **B (+)** – grupa badana z AS i DM; **B (-)** – grupa badana z AS bez DM; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic **β**; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;  
**p**- test U'Manna-Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej p <0,05

Wartości średnie parametrów sz.t. u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w całej grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonej w zależności od współwystępowania cukrzycy, nie różniły się od siebie w istotny sposób.

Natomiast w podgrupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej wskaźniki sztywności **β (beta)**, **PWVβ** i **Ep** wykazywały silny trend w kierunku wartości średnich istotnie wyższych u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, w porównaniu z chorymi bez tego schorzenia (odpowiednio 8,0 ± 2,7 vs 6,5 ± 2,0, p=0,09; 6,3 ± 0,8m/s vs 5,8 ± 1,0m/s, p=0,09 oraz 112,3 ± 32,4kPa vs 93,3 ± 38,2kPa, p=0,05), co przedstawiono szczegółowo w tabeli nr 39.

**Tabela nr 39.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności cukrzycy  
Test U'Manna-Whitney'a

<b>Cukrzyca (DM)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B1 (+)</b> n=13	<b>Grupa B1 (-)</b> n=20	<b>B1 (+) vs B1 (-)</b> <b>p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	8,0 ± 2,7 7,4 [6,9; 8,5] 3,4 – 12,4	6,5 ± 2,0 6,0 [5,0; 7,9] 3,3, - 11,1	<b>0,09</b>
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,3 ± 0,8 6,4 [6,0; 6,8] 4,7 – 7,5	5,8 ± 1,0 5,6 [5,2; 6,3] 4,1 – 8,7	<b>0,09</b>
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	112,3 ± 32,4 113,0 [99,0; 130,0] 56,0 – 165,0	93,3 ± 38,2 84,0 [71,0; 104,0] 44,0 – 222,0	<b>0,05</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	0,8 ± 0,3 0,7 [0,6; 1,0] 0,3 – 1,4	1,0 ± 0,4 0,9 [0,7; 1,2] 0,4 – 1,6	0,28
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	23,1 ± 21,0 29,0 [15,5; 32,3] -30,5 – 46,1	22,5 ± 14,6 24,6 [8,8; 33,5] 0,4 – 48,5	0,65

Objaśnienia skrótów: : **AS** – stenoz aortalna; **DM**- cukrzyca ; **B1 (+)** – grupa z łagodną AS i DM; **B1 (-)** – grupa z łagodną AS bez DM; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic β; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;  
**p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczone** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczone** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

#### 4.7.2. Nadciśnienie tętnicze

Porównanie wartości średnich poszczególnych parametrów sz.t. w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego, jako czynnika różnicującego przedstawiono w tabeli nr 40.

**Tabela nr 40.** Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego

Test U'Manna-Whitney'a

Nadciśnienie tętnicze				
Parametry sztywności tętnic/ badane grupy	p B (n=112)	p B1 (n=33)	p B2 (n=28)	p B3 (n=51)
$\beta$ (beta) [-]	0,47	0,62	1,00	0,35
PWV $\beta$ [m/s]	0,32	0,92	1,00	<b>0,19</b>
Ep [kPa]	0,28	0,71	1,00	<b>0,18</b>
AC [mm <sup>2</sup> /kPa]	0,32	0,28	1,00	0,91
AI [%]	0,56	0,42	1,00	0,71

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

$\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia;

**p**- test U'Manna-Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie trendu p (0,05;0,2)

W oparciu o wyniki porównań wartości średnich poszczególnych parametrów sztywności tętnic w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, przy ich podziale w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego, jako czynnika różnicującego, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Szczegółowe wartości poszczególnych wskaźników sz.t. w całej grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego, przedstawiono w tabeli nr 41.

**Tabela nr 41.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego  
Test U'Manna-Whitney'a

<b>Nadciśnienie tętnicze</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B (+) n=96</b>	<b>Grupa B (-) n=16</b>	<b>B (+) vs B (-) p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,9 ± 2,9 6,6 [4,6; 8,7] 3,0 – 18,6	6,3 ± 2,4 5,5 [4,9; 7,1] 3,4 – 12,1	0,47
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	5,8 ± 1,2 6,0 [4,9; 6,6] 3,4 – 9,3	5,5 ± 1,0 5,4 [4,8; 6,1] 3,9 – 7,3	0,32
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	97,9 ± 43,1 97,0 [64,0; 118,5] 31,0 – 265,0	85,6 ± 33,5 75,0 [59,0; 100,5] 47,0 – 150,0	0,28
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,0 ± 0,6 0,9 [0,7; 1,3] 0,3 – 4,8	0,9 ± 0,3 0,8 [0,7; 1,1] 0,4 – 1,4	0,32
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	21,4 ± 17,3 20,4 [9,6; 34,6] -32,9 – 62,1	21,2 ± 24,5 28,3 [11,5; 34,6] -21,7 – 56,5	0,56

Objaśnienia skrótów: : **AS** – stenoz aortalna; **B (+)** – grupa badana z AS i nadciśnieniem tętniczym; **B (-)** – grupa badana z AS bez nadciśnienia tętniczego; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;

**p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$

W podgrupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej średnie wartości wskaźników sztywności tętnic PWVβ i Ep wykazywały trend w kierunku istotnie wyższych u chorych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego w porównaniu z pacjentami z tej grupy bez towarzyszącego nadciśnienia tętniczego (odpowiednio  $5,7 \pm 1,3$  m/s vs  $5,2 \pm 0,9$  m/s,  $p = 0,19$  oraz  $94,1 \pm 42,1$  kPa vs  $74,3 \pm 27,8$  kPa,  $p = 0,18$ ).

Szczegółowe wartości poszczególnych wskaźników sz.t. w grupie z ciężką stenozą aortalną w zależności od występowania nadciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli nr 42.

**Tabela nr 42** . Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego  
Test U'Manna Whitney'a

<b>Nadciśnienie tętnicze</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B3 (+) n=41</b>	<b>Grupa B3 (-) n=10</b>	<b>B3 (+) vs B3 (-) p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,8 ± 3,0 6,5 [4,3; 8,9] 3,0 – 15,1,	5,5 ± 1,7 5,4 [4,3; 6,2] 3,4 – 9,2	0,35
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	5,7 ± 1,3 5,7 [4,7; 6,6] 3,4 – 8,7	5,2 ± 0,9 5,2 [4,5; 5,9] 3,9 – 6,7	<b>0,19</b>
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	94,1 ± 42,1 90,0 [60,0; 120,0] 33,0 – 202,0	74,3 ± 27,8 67,5 [53,0; 92,0] 47,0 – 133,0	<b>0,18</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,0 ± 0,5 0,8 [0,7; 1,3] 0,5 – 2,6	0,9 ± 0,3 0,9 [0,7; 1,3] 0,4 – 1,4	0,91
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	22,5 ± 19,7 18,2 [9,7; 38,5] -32,9 – 62,1	16,2 ± 29,5 23,0 [-20,7; 34,4] -21,7 – 56,5	0,71

Objaśnienia skrótów: : **AS** – stenoza aortalna; **B3 (+)** – grupa z ciężką AS i nadciśnieniem tętniczym; **B3 (-)** – grupa z ciężką AS bez nadciśnienia tętniczego; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;

**p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie trendu p (0,05;0,2)

### 4.7.3. Choroba wieńcowa

Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic w analizowanych grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych dodatkowo na podgrupy w zależności od współwystępowania choroby wieńcowej, jako czynnika różnicującego, przedstawiono w tabeli nr 43.

**Tabela nr 43.** Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności choroby wieńcowej (CAD)

Test U'Manna-Whitney'a

Choroba wieńcowa				
Parametry sztywności tętnic/ badane grupy	p B (n=112)	p B1 (n=33)	p B2 (n=28)	p B3 (n=51)
$\beta$ (beta) [-]	0,32	0,46	0,92	0,51
PWV $\beta$ [m/s]	0,52	0,72	0,82	0,31
Ep [kPa]	0,63	0,75	0,76	0,37
AC [mm <sup>2</sup> /kPa]	0,41	<b>0,19</b>	0,54	<b>0,01</b>
AI [%]	<b>0,09</b>	<b>0,01</b>	0,54	0,73

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

$\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **p**- test U'Manna-Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

W całej grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej przy podziale na podgrupy w zależności od obecności choroby wieńcowej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich poszczególnych wskaźników sz.t. pomiędzy nimi; w grupie tej wykazano trend w kierunku istotnie wyższych wartości średnich wskaźnika AI w grupie chorych z towarzyszącą CAD w porównaniu z pacjentami bez CAD ( $23,5 \pm 18,1\%$  vs  $17,9 \pm 18,4\%$ ,  $p=0,09$ ).

Szczegółowe wartości parametrów sz.t. w grupie badanej podzielonej na podgrupy pod względem obecności CAD i ich porównanie ze sobą przedstawiono w tabeli nr 44.

**Tabela nr 44** . Porównanie parametrów sztywności tętnic w całej grupie badanej w zależności od obecności choroby wieńcowej  
Test U'Manna Whitney'a

<b>Choroba wieńcowa (CAD)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B (+) n=69</b>	<b>Grupa B (-) n=43</b>	<b>B (+) vs B (-) p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,7 ± 3,0 5,9 [4,5; 8,8] 3,0 – 18,6	7,0 ± 2,6 6,8 [5,0; 8,2] 3,2 – 15,1	0,32
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	5,8 ± 1,3 5,6 [4,8; 6,5] 3,4 – 9,3	5,8 ± 1,1, 6,0 [5,1; 6,6] 3,5 – 8,4	0,52
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	96,6 ± 45,9 88,0 [63,0; 118,0] 33,0 – 265,0	95,4 ± 35,1 99,0 [71,0; 117,0] 31,0 – 194,0	0,63
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,0 ± 0,49 0,9 [0,7; 1,3] 0,3 – 2,6	1,0 ± 0,7 0,8 [0,7; 1,2] 0,4 – 4,8	0,41
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	23,5 ± 18,1 24,3 [12,9; 34,7] -30,5 – 62,1	17,9 ± 18,4 16,4 [2,9; 29,7] -32,9 – 50,6	<b>0,09</b>

Objaśnienia skrótów: **CAD**- choroba wieńcowa ; **B (+)** – grupa badana z CAD; **B (-)** – grupa badana bez CAD; **β** (beta) – wskaźnik sztywności tętnic **β**; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;

**p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie trendu p (0,05;0,2)

Natomiast istotne statystycznie różnice w wartościach średnich poszczególnych wskaźników sz.t. pomiędzy pacjentami z obecną lub nie chorobą wieńcową, wykazano w grupie pacjentów z łagodnym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej.

U chorych w grupie z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej wartość średnia wskaźnika wzmocnienia AI była istotnie statystycznie wyższa wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, w porównaniu z pacjentami z tej grupy bez CAD (28,5 ± 18,4% vs 16,6 ± 13,7%; p= 0,01); szczegółowe wartości wskaźników sz.t. w tych grupach chorych przedstawiono w tabeli nr 45.



**Tabela nr 45** . Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności choroby wieńcowej  
Test U'Manna-Whitney'a

<b>Choroba wieńcowa (CAD)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B1 (+)</b> n=17	<b>Grupa B1 (-)</b> n=16	<b>B1 (+) vs B1 (-)</b> <b>p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,8 ± 2,3 6,9 [4,9; 7,9] 3,4 – 11,7	7,3 ± 2,5 7,2 [5,2; 8,3] 3,3 – 12,4	0,46
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,1 ± 1,1 6,0 [5,2; 6,6] 4,5 – 8,7	5,9 ± 0,9 5,7 [5,3; 6,6] 4,1 – 7,3	0,72
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	105,2 ± 42,2 99,0 [72,0; 118,0] 56,0 – 222,0	96,1 ± 30,4 86,0 [76,5; 115,0] 44,0 – 153,0	0,75
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	0,8 ± 0,4 0,7 [0,5; 1,2] 0,3 – 1,6	1,0 ± 0,3 0,9 [0,7; 1,2] 0,4 – 1,5	<b>0,19</b>
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	28,5 ± 18,4 31,9 [27,7; 34,7] -30,5 – 48,5	16,6 ± 13,7 17,9 [2,4; 24,8] 0,4 – 44,1	<b>0,01</b>

Objaśnienia skrótów: : **AS** – stenoza aortalna; **CAD**- choroba wieńcowa ; **B1 (+)** – grupa z łagodną AS i CAD; **B1 (-)** – grupa z łagodną AS bez CAD; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic **β**; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;  
**p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

Wśród pacjentów z grupy z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej ze współistniejącą CAD wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości średnie wskaźnika podatności naczyń AC w porównaniu z pacjentami z tej grupy bez choroby wieńcowej ( $1,1 \pm 0,5 \text{ mm}^2/\text{kPa}$  vs  $0,8 \pm 0,4 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ ;  $p = 0,01$ ); szczegółowe wartości wskaźników sz.t. w tych grupach chorych przedstawiono w tabeli nr 46.

**Tabela nr 46.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności choroby wieńcowej  
Test U'Manna-Whitney'a

<b>Choroba wieńcowa (CAD)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B3 (+) n=32</b>	<b>Grupa B3 (-) n=19</b>	<b>B3 (+) vs B3 (-) p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,3 ± 2,7 5,3 [4,3; 8,2] 3,0 – 13,6	6,9 ± 3,0 6,5 [4,5; 9,2] 3,2 – 15,1	0,51
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	5,5 ± 1,2 5,4 [4,7; 6,2] 3,4 – 8,7	5,9 ± 1,3 6,1 [4,7; 6,8] 3,7 – 8,4	0,31
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	86,1 ± 39,5 77,0 [56,5; 108,0] 33,0 – 202,0	97,2 ± 41,6 100,0 [60,0; 133,0] 37,0 – 194,0	0,37
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,1 ± 0,5 1,0 [0,8; 1,4] 0,5 – 2,6	0,8 ± 0,4 0,7 [0,6; 1,2] 0,4 – 1,6	<b>0,01</b>
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	22,4 ± 20,5 17,8 [10,1; 37,0] -21,4 – 62,1	19,4 ± 24,1 22,7 [2,9; 41,5] -32,9 – 50,6	0,73

Objaśnienia skrótów: **AS** – stenoz aortalna; **CAD**- choroba wieńcowa ; **B3 (+)** – grupa z ciężką AS i CAD; **B3 (-)** – grupa z ciężką AS bez CAD; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic β; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U'Manna-Whitney'a  
**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie p<0,05;

#### 4.7.4. Przewlekła choroba nerek

Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic w analizowanych grupach chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych dodatkowo w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek, jako czynnika różnicującego, przedstawiono w tabeli nr 47.

**Tabela nr 47.** Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek (CKD)

Test U'Manna-Whitney'a

Przewlekła choroba nerek				
Parametry sztywności tętnic/ badane grupy	p B (n=112)	p B1 (n=33)	p B2 (n=28)	p B3 (n=51)
$\beta$ (beta) [-]	<b>0,05</b>	0,54	0,61	<b>0,05</b>
PWV $\beta$ [m/s]	<b>0,04</b>	0,81	0,29	<b>0,06</b>
Ep [kPa]	<b>0,02</b>	0,71	0,22	<b>0,04</b>
AC [mm <sup>2</sup> /kPa]	0,83	0,32	0,32	0,86
AI [%]	0,20	0,75	0,98	<b>0,08</b>

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną;

$\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia;

p- test U'Manna-Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej p <0,05; **Zaznaczono** p na poziomie trendu p (0,05;0,2)

W oparciu o wyniki porównań wartości średnich poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic w badanych grupach chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych dodatkowo w zależności od współwystępowania przewlekłej choroby nerek, wykazano następujące istotne statystycznie różnice, przedstawione poniżej.

W całej grupie badanej chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej wykazano znamienne wyższe wartości wskaźnika PWV $\beta$  i Ep przy współistnieniu CKD w porównaniu z pacjentami z tej grupy bez w/w schorzenia (odpowiednio:  $6,09 \pm 1,37$ m/s vs  $5,54 \pm 0,99$ m/s, p= 0,04 oraz  $108,06 \pm 49,34$ kPa vs  $85,75 \pm 31,08$ kPa, p= 0,02).

Wartości wskaźnika  $\beta$  w grupie badanej z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek wykazywały silny trend w kierunku wartości istotnie wyższych niż u chorych z tej grupy bez CKD ( $7,55 \pm 3,38$  vs  $6,2 \pm 2,16$ , p=0,05).

Wszystkie przytoczone wartości wskaźników sztywności tętnic u tych chorych oraz ich porównanie pomiędzy sobą przedstawiono w tabeli nr 48. i na rycinach nr 50. i 51.

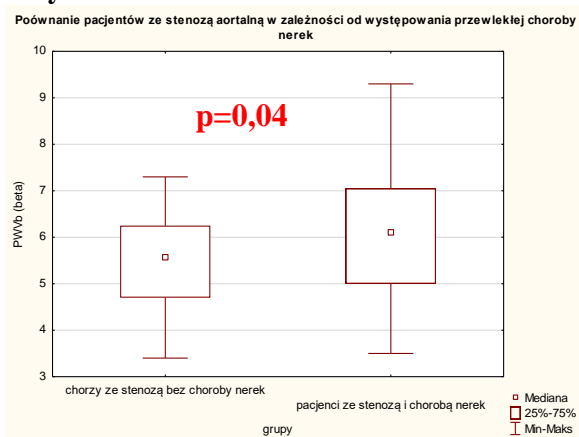
**Tabela nr 48.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek  
Test U'Manna Whitney'a

<b>Przewlekła choroba nerek (CKD)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B (+) n=52</b>	<b>Grupa B (-) n=60</b>	<b>B (+) vs B (-) p</b>
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	7,55 ± 3,38 7,0 [4,85; 9,40] 3,3 – 18,60	6,2 ± 2,16 6,0 [4,4; 7,4] 3,0 – 12,4	<b>0,05</b>
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,09 ± 1,37 6,1 [5,0; 7,05] 3,5 – 9,3	5,54 ± 0,99 5,55 [4,7; 6,25] 3,4 – 7,3	<b>0,04</b>
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	108,06 ± 49,34 103,0 [70,5; 138,5] 31,0 – 265,0	85,75 ± 31,08 83,50 [59,5; 110,0] 33,0 – 153,0	<b>0,02</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,02 ± 0,66 0,87 [0,65; 1,2] 0,36 – 4,76	1,0 ± 0,47 0,86 [0,68; 1,3] 0,31 – 2,6	0,83
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	19,54 ± 14,11 17,75 [10,05; 29,25] -21,40 – 48,5	22,89 ± 21,38 23,4 [7,05; 38,85] -32,9 – 62,1	0,20

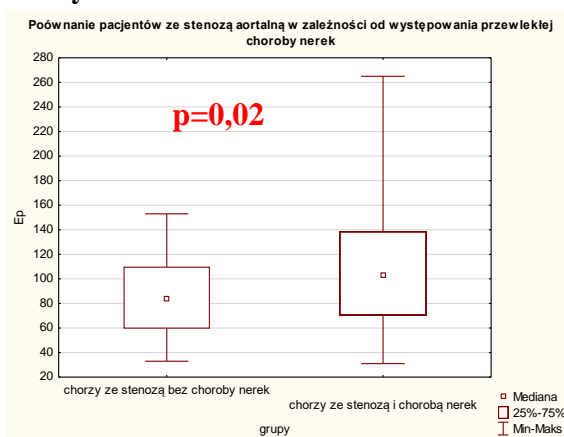
Objaśnienia skrótów: **AS** – stenoz aortalna; **CKD** - przewlekła choroba nerek; **B(+)** – grupa badana z AS i CKD; **B(-)** – grupa badana z AS bez CKD; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic **β**; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

**Rycina nr 50.**



**Rycina nr 51.**



Wśród pacjentów z ciężką stenozą aortalną i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek, wartości średnie wskaźnika  $E_p$  były również istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z pacjentami z tej grupy bez rozpoznanej CKD ( $105,52 \pm 45,04\text{kPa}$  vs  $79,50 \pm 33,25\text{kPa}$ ,  $p=0,04$ ), co pokazano w tabeli nr 49.

**Tabela nr 49.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie ciężkiej stenozy aortalnej w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek  
Test U'Manna Whitney'a

<b>Przewlekła choroba nerek (CKD)</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Grupa B3 (+) n=21</b>	<b>Grupa B3 (-) n=30</b>	<b>B3 (+) vs B3 (-) p</b>
<b><math>\beta</math> (beta) [-]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	7,55 $\pm$ 3,29 6,9 [4,9; 9,5] 3,3 – 15,10	5,81 $\pm$ 2,18 5,3 [3,9; 7,30] 3,0 – 10,40	<b>0,05</b>
<b>PWV<math>\beta</math> [m/s]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	6,08 $\pm$ 1,36 6,10 [5,20; 7,0] 3,9 – 8,7	5,32 $\pm$ 1,08 5,05 [4,5; 6,2] 3,4 – 7,3	<b>0,06</b>
<b><math>E_p</math> [kPa]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	105,52 $\pm$ 45,04 100,0 [78,0; 136,0] 47,0 – 202,0	79,5 $\pm$ 33,25 69,50 [55,0; 107,0] 33,0 – 142,0	<b>0,04</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	1,01 $\pm$ 0,47 0,83 [0,74; 1,18] 0,46 – 2,07	1,04 $\pm$ 0,49 0,88 [0,68; 1,36] 0,38 – 2,60	0,86
<b>AI [%]</b> M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	15,78 $\pm$ 14,58 16,2 [9,7; 26,2] -21,40 – 46,90	25,11 $\pm$ 25,15 32,90 [3,8; 43,10] -32,90 – 62,10	<b>0,08</b>

Objaśnienia skrótów: **AS** – stenoz aortalna; **CKD** - przewlekła choroba nerek; **B3 (+)** – grupa z ciężką AS i CKD; **B3 (-)** – grupa z ciężką AS bez CKD;  **$\beta$  (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna;  **$E_p$**  – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

Ponadto w tej grupie chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej wykazano silny trend w kierunku istotnie wyższych wartości średnich wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  i PWV $\beta$  wśród chorych z towarzyszącą CKD względem pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (odpowiednio  $7,55 \pm 3,29$  vs  $5,81 \pm 2,18$ ,  $p=0,05$  oraz  $6,08 \pm 1,36\text{m/s}$  vs  $5,32 \pm 1,08\text{m/s}$ ,  $p=0,06$ ), a także silną tendencję w kierunku istotnie niższych wartości średnich wskaźnika AI u pacjentów w tej grupie z towarzyszącą CKD ( $15,78 \pm 14,58\%$  vs  $25,11 \pm 25,15\%$ ,  $p=0,08$ ).

## 4.8. Różnice płci w zakresie wskaźników sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej

Porównanie wartości średnich parametrów sztywności tętnic we wszystkich analizowanych grupach pacjentów w zależności od płci, jako czynnika różnicującego, przedstawiono w tabeli nr 50.

**Tabela nr 50.** Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic we wszystkich analizowanych grupach pacjentów w zależności od płci.  
Test U'Manna-Whitney'a

Płeć							
Parametry sztywności tętnic/ badane grupy	p B (n=112)	p B1 (n=33)	p B2 (n=28)	p B3 (n=51)	p Z (n=44)	p K (n=60)	p Z+K (n=104)
$\beta$ (beta) [-]	<b>0,001</b>	<b>0,06</b>	<b>0,12</b>	<b>0,01</b>	0,34	0,46	<b>0,05</b>
PWV $\beta$ [m/s]	<b>0,001</b>	0,46	<b>0,13</b>	<b>0,02</b>	0,71	0,61	<b>0,08</b>
Ep [kPa]	<b>0,001</b>	0,22	<b>0,12</b>	<b>0,01</b>	0,25	0,49	<b>0,04</b>
AC [mm <sup>2</sup> /kPa]	<b>0,001</b>	0,24	<b>0,09</b>	<b>0,01</b>	0,33	<b>0,18</b>	0,29
AI [%]	<b>0,01</b>	0,43	<b>0,03</b>	<b>0,10</b>	<b>0,01</b>	0,26	<b>0,01</b>

Objaśnienia skrótów: **B** – grupa badana, **B1**- grupa z łagodną stenozą aortalną, **B2** – grupa z umiarkowaną stenozą aortalną, **B3**- grupa z ciężką stenozą aortalną, **Z** – grupa zdrowa, **K** – grupa kontrolna, **Z+K** – połączone grupy pacjentów bez stenozy aortalnej;

$\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ; **PWV $\beta$**  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia;

**p**- test U'Manna-Whitney'a

**Zaznaczono** p na poziomie istotności statystycznej  $p < 0,05$

**Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

### 4.8.1. Sztywność tętnic w zależności od płci w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej

W oparciu o wyniki porównań wartości średnich poszczególnych parametrów lokalnej sztywności tętnic w całej grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w rozróżnieniu pod względem płci, wykazano istotne statystycznie różnice przedstawione poniżej.

W całej grupie badanej stwierdzono znamienne wyższe wartości średnie wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (beta) i PWV $\beta$  u kobiet, w porównaniu z mężczyznami z tej grupy (odpowiednio  $7,86 \pm 3,14$  vs  $6,02 \pm 2,34$ ,  $p = 0,001$  oraz  $6,17 \pm 1,33$  m/s vs  $5,51 \pm 1,03$  m/s,  $p = 0,001$ ). Podobnie, istotnie wyższe wartości średnie u kobiet w tej grupie chorych w

porównaniu z mężczyznami wykazano także w odniesieniu do wskaźnika Ep ( $110,29 \pm 46,32\text{kPa}$  vs  $85,08 \pm 34,68\text{kPa}$ ,  $p=0,001$ ).

Z kolei wartości średnie wskaźników podatności naczyń AC oraz wskaźnika wzmocnienia AI w badanej grupie pacjentów ze stenozą aortalną były u kobiet istotnie niższe niż u mężczyzn z tej grupy (odpowiednio  $0,89 \pm 0,65\text{mm}^2/\text{kPa}$  vs  $1,1 \pm 0,47\text{mm}^2/\text{kPa}$ ,  $p=0,001$  oraz  $16,79 \pm 16,59\%$  vs  $24,87 \pm 19,01\%$ ,  $p=0,01$ );

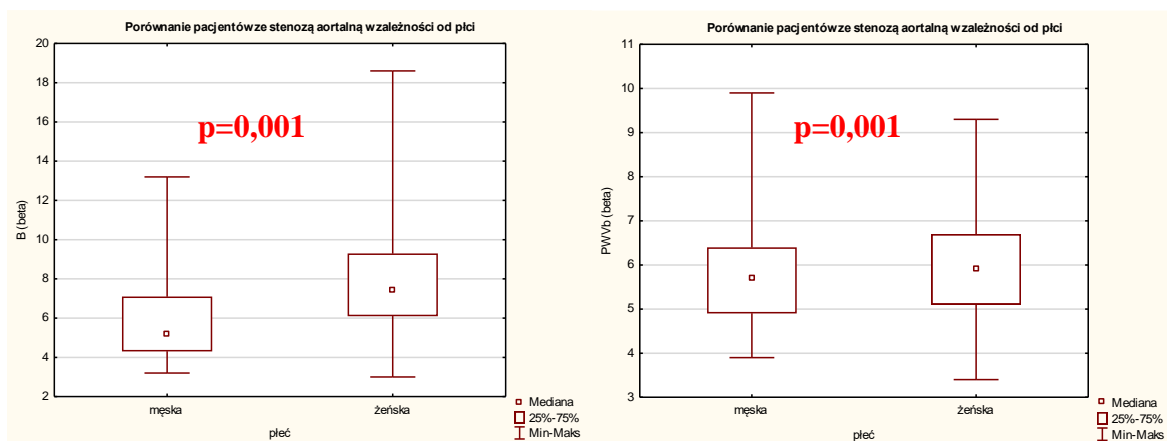
Powyższe różnice zostały szczegółowo przedstawione w tabeli nr 51.i na rycinach 52 - 56.

**Tabela nr 51.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej ze stenozą aortalną w zależności od płci  
Test U'Manna Whitney'a;

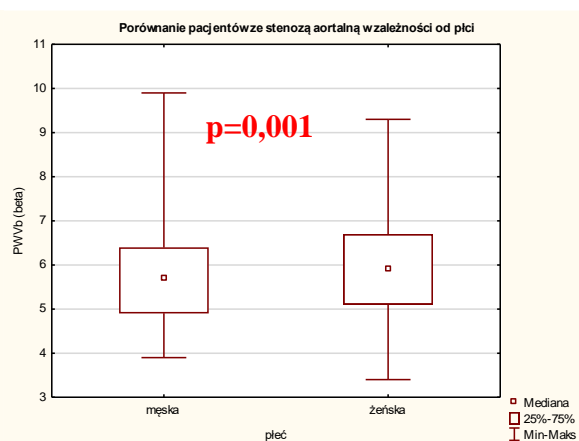
Zmienna	Grupa B kobiety n=49	Grupa B mężczyźni n=63	B kobiety vs B mężczyźni p
<b>β (beta) [-]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$7,86 \pm 3,14$ 7,4 [6,1; 9,3] 3,0 – 18,6	$6,02 \pm 2,34$ 5,2 [4,3; 7,1] 3,2 – 13,2	<b>0,001</b>
<b>PWVβ [m/s]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$6,17 \pm 1,33$ 6,2 [5,5; 7,0] 3,4 – 9,3	$5,51 \pm 1,03$ 5,3 [4,7; 6,2] 3,9 – 8,7	<b>0,001</b>
<b>Ep [kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$110,29 \pm 46,32$ 109,0 [80,0; 136,0] 31,0 – 265,0	$85,08 \pm 34,68$ 76,0 [60,0; 104,0] 39,0 – 222,0	<b>0,001</b>
<b>AC [mm<sup>2</sup>/kPa]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$0,89 \pm 0,65$ 0,75 [0,64; 0,87] 0,31 – 4,76	$1,1 \pm 0,47$ 1,03 [0,74; 1,34] 0,36 – 2,6	<b>0,001</b>
<b>AI [%]</b> M ± SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$16,79 \pm 16,59$ 16,8 [5,1; 28,6] -30,5 – 46,1	$24,87 \pm 19,01$ 27,7 [14,0; 36,7] -32,9 – 62,1	<b>0,01</b>

Objaśnienia skrótów: **AS**- stenoza aortalna, **B** – grupa badana pacjentów z AS; **β (beta)** – wskaźnik sztywności tętnic β; **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia; **M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny; **p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a; **Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p<0,05$ ;

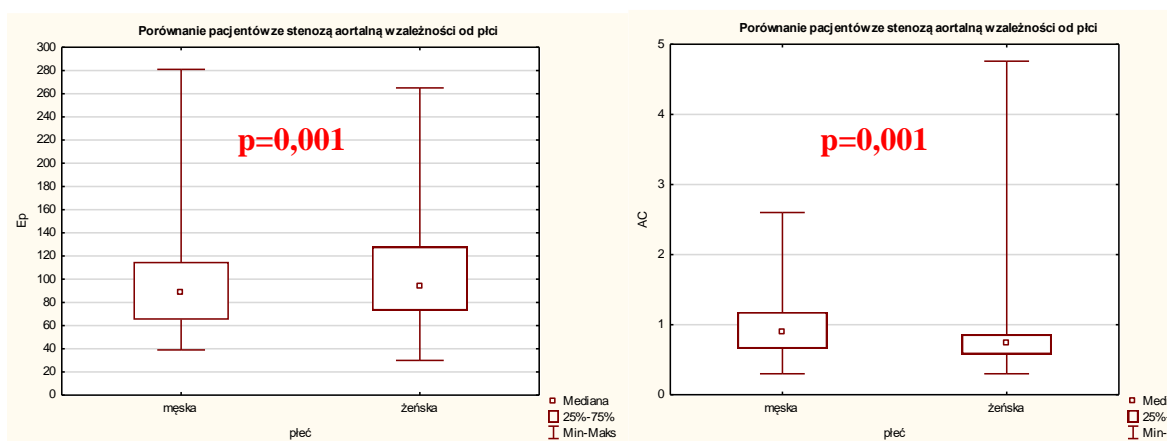
Rycina nr 52.



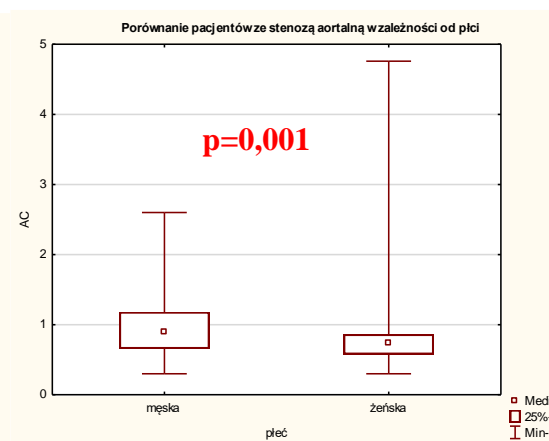
Rycina nr 53.



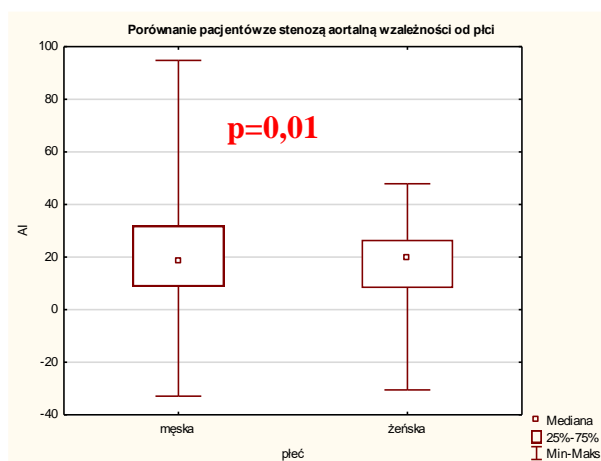
Rycina nr 54.



Rycina nr 55.



Rycina nr 56.





#### 4.8.2. Sztywność tętnic w zależności od płci w grupie bez zwężenia zastawki aortalnej

Wśród pacjentów bez stenozы aortalnej tj. w połączonej grupie zdrowej i kontrolnej (Z+K) wykazano istotnie niższe wartości średnie wskaźnika Ep u kobiet w porównaniu z mężczyznami z tej grupy ( $95,38 \pm 44,36\text{kPa}$  vs  $113,35 \pm 49,39\text{kPa}$ ,  $p=0,04$ ).

Natomiast wartości średnie wskaźnika AI pozostawały u kobiet w grupie osób bez stenozы aortalnej, istotnie statystycznie wyższe niż u mężczyzn ( $19,14 \pm 10,25\%$  vs  $15,39 \pm 21,58\%$ ,  $p=0,01$ ).

Dodatkowo, w tej grupie osób bez stenozы aortalnej (Z+K) wykazano również silny trend w kierunku istotnie wyższych wartości średnich wskaźnika  $\beta$  i  $\text{PWV}\beta$  u mężczyzn w porównaniu z kobietami (odpowiednio:  $8,33 \pm 3,41$  vs  $7,08 \pm 3,01$ ,  $p=0,05$  oraz  $6,17 \pm 1,25$  vs  $5,74 \pm 1,29$ ,  $p=0,08$ ). Wszystkie powyższe szczegółowe wartości wskaźników sz.t. przedstawiono w tabeli nr 52 i na rycinach 57-60.

**Tabela nr 52.** Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie bez stenozы aortalnej w zależności od płci  
Test U'Manna Whitney'a

Zmienna	Grupa K+Z kobiety n=58	Grupa K+Z mężczyźni n=46	K+Z kobiety VS K+Z mężczyźni p
$\beta$ (beta) [-] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$7,08 \pm 3,01$ 6,45 [5,2; 9,2] 2,4 – 15,8	$8,33 \pm 3,41$ 7,5 [6,4; 10,1] 4,0 – 20,1	<b>0,05</b>
$\text{PWV}\beta$ [m/s] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$5,74 \pm 1,29$ 5,5 [5,0; 6,1] 3,4 – 8,8	$6,17 \pm 1,25$ 5,95 [5,3; 7,0] 4,2 – 9,9	<b>0,08</b>
Ep [kPa] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$95,38 \pm 44,36$ 80,5 [71,0; 117,0] 30,0 – 233,0	$113,35 \pm 49,39$ 103,0 [80,0; 138,0] 51,0 – 281,0	<b>0,04</b>
AC [mm <sup>2</sup> /kPa] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$0,76 \pm 0,27$ 0,71 [0,57; 0,8] 0,3 – 1,6	$0,79 \pm 0,25$ 0,79 [0,6; 0,96] 0,3 – 1,24	0,29
AI [%] M $\pm$ SD Me [Q1; Q3] Min – Max	$19,14 \pm 10,25$ 20,40 [11,2; 25,9] 0,8 – 47,9	$15,39 \pm 21,58$ 10,1 [5,5; 21,6] -26,0 – 94,80	<b>0,01</b>

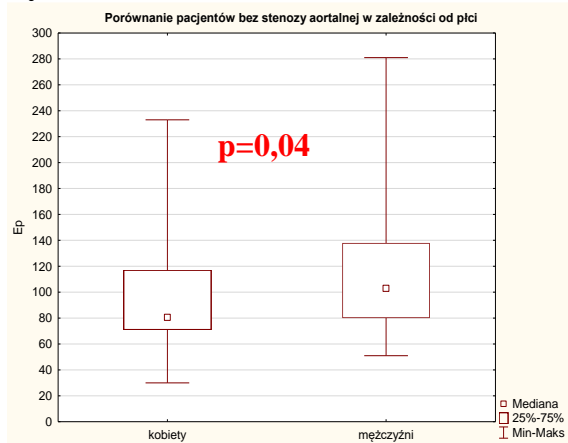
Objaśnienia skrótów: **K** – grupa kontrolna ; **Z**- grupa zdrowa;  $\beta$  (beta) – wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ ;  $\text{PWV}\beta$  - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności; **AI** – wskaźnik wzmocnienia;

**M** – średnia arytmetyczna; **SD** – odchylenie standardowe, **Me** – mediana; **Q1**- kwartył dolny; **Q3** – kwartył górny;

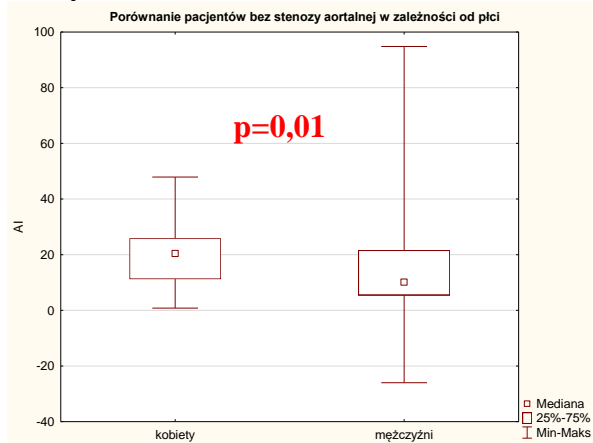
**p**- poziom istotności – test U'Manna Whitney'a

**Zaznaczono** różnice istotne na poziomie  $p < 0,05$ ; **Zaznaczono** p na poziomie trendu  $p < (0,05; 0,2)$

**Rycina nr 57.**



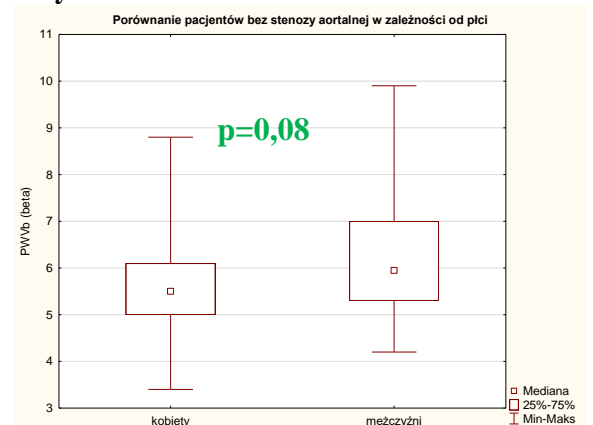
**Rycina nr 58.**



**Rycina nr 59.**



**Rycina nr 60.**



#### **4.9. Czynniki wpływające na sztywność tętnic w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej**

Wśród pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, tj. w grupie badanej, stwierdzono poniższe istotne predyktory wystąpienia sztywności tętnic, ocenione w wieloczynnikowej analizie wariancji, co przedstawiono w tabeli nr 53.

**Tabela nr 53.** Istotne predyktory wystąpienia sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (B; n=112)

Wieloczynnikowa analiza wariancji

Wskaźniki sztywności tętnic	Czynniki ryzyka	Współczynnik <i>b (beta)</i>	<b>p</b>
<b>β (beta)</b>	cukrzyca	1,71	<b>&lt;0,001</b>
	HDL-C	0,05	<b>&lt;0,001</b>
	eGFR	-0,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>PWVβ</b>	SBP	0,02	<b>&lt;0,001</b>
	NT-proBNP	-0,00004	<b>0,02</b>
	eGFR	-0,02	<b>0,02</b>
	Płeć żeńska	0,55	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ep</b>	cukrzyca	0,25	<b>0,03</b>
	SBP	0,27	<b>0,02</b>
	glukoza	-0,31	<b>&lt;0,001</b>
<b>AC</b>	DBP	-0,41	<b>&lt;0,001</b>
	HDL-C	-0,27	<b>0,02</b>
<b>AI</b>	E/A	-3,32	<b>&lt;0,001</b>
	BMI	-1,07	<b>&lt;0,001</b>
	DBP	0,76	<b>0,03</b>
	Płeć żeńska	-0,44	<b>0,04</b>

Objasnienia skrótów: **β** - wskaźnik sztywności tętnic β (beta), **PWVβ** - lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; **Ep** – wskaźnik Petersona, wskaźnik elastyczności naczyń epsilon; **AC** – wskaźnik podatności naczyń; **AI** – wskaźnik wzmocnienia;

**HDL-C** – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **eGFR** – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej **SBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **DBP** – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; **E/A** – iloraz wczesnorozkurczowej maksymalnej prędkości wczesnego napływu mitralnego (fala E) i późnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego (fala A); **BMI** – wskaźnik masy ciała;

**Zaznaczono** wartość p istotną statystycznie p<0,05

#### 4.9.1. Wskaźnik sztywności tętnic β (beta)

W analizie krokowej postępującej wykazano, że niezależnymi predyktorami zwiększającymi wartość wskaźnika sztywności tętnic β (beta) u pacjentów w grupie badanej ze zwężeniem zastawki aortalnej, były obecność cukrzycy (p<0,001) i wartość HDL-C (p<0,001), natomiast istotnym predyktorem negatywnym, była wartość szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR (p<0,001).

#### **4.9.2. Wskaźnik jednopunktowej prędkości fali tętna PWVβ**

Na podstawie obliczeń analizy krokowej postępującej pozytywnymi predyktorami wartości PWVβ w badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, okazały się skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) ( $p < 0,001$ ) i płeć żeńska ( $p < 0,001$ ), natomiast czynnikami, które w istotny sposób wpływały na zmniejszenie wartości PWVβ okazały się wartość NT-proBNP ( $p = 0,02$ ) i wartość wskaźnika eGFR ( $p = 0,02$ ).

#### **4.9.3. Wskaźnik Petersona Ep**

Niezależnymi predyktorami wartości wskaźnika Ep, w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, okazały się obecność cukrzycy ( $p = 0,03$ ), będącej czynnikiem wpływającym pozytywnie na wartość wskaźnika Ep, podobnie jak wartość SBP ( $p = 0,02$ ); istotnym predyktorem negatywnym okazała się wartość glukozy przy przyjęciu ( $p < 0,001$ ).

#### **4.9.4. Wskaźnik podatności naczyń AC**

Na wartość wskaźnika AC w badanej grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej istotny wpływ wykazywały wartości DBP ( $p < 0,001$ ) i HDL-C ( $p = 0,02$ ), w obu przypadkach okazały się one predyktorami negatywnymi wartości AC.

#### **4.9.5. Wskaźnik wzmocnienia AI**

Niezależnymi predyktorami wartości wskaźnika AI w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej okazały się wartość DBP ( $p = 0,03$ ) wpływająca pozytywnie na wskaźnik AI oraz obecność płci żeńskiej ( $p = 0,04$ ), wartość wskaźnika BMI ( $p < 0,001$ ) i parametr E/A ( $p = 0,001$ ) wpływające na wskaźnik AI w sposób negatywny.

## 5. DYSKUSJA

### 5.1. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest większa niż u osób zdrowych

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono wyższe wartości parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w porównaniu z osobami zdrowymi, bez towarzyszących chorób przewlekłych czy znanych do tej pory czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wynik taki zgodny jest z większością opisywanych w dostępnej literaturze doniesień.

Podobnie jak w niniejszej pracy doktorskiej, wyższą sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, względem osób zdrowych, wykazali w swoich badaniach Nemes i wsp. [108]; sztywność tętnic oceniali na podstawie pomiarów modułu sprężystości aorty i modułu Younga, przeprowadzonych w trakcie echokardiograficznego badania przezprzełykowego. Autorzy wskazali również na podwyższone w stosunku do osób zdrowych, wskaźniki sztywności aorty u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, jak i u chorych bez stenozy aortalnej, ale z obecną chorobą wieńcową, co sugerować może wczesny rozwój zmian naczyniowych u chorych z wadą, osiągający stopień porównywalny do zmian w zakresie sztywności tętnic u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych [108].

Korkmaz i wsp. z kolei [109], badali sz.t. poprzez ocenę wskaźnika CAVI, wykazując wyższą jego wartość i tym samym sz.t. u pacjentów z ateromatyczną, miażdżycowo zmienioną zastawką aortalną (jeszcze bez rejestrowanego ograniczenia przepływu krwi), w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, odpowiadającej pod względem wieku i płci oraz czynników ryzyka i z prawidłową zastawką aortalną; badacze podkreślili, że proces degeneracyjny zastawki, jak i sztywnienie dużych tętnic wykazują wspólne zmiany patofizjologiczne.

W innym badaniu, w którym dokonywano inwazyjnego pomiaru aortalnej PWV badanej w trakcie cewnikowania serca, Liu i wsp. [110] również wykazali wyższe parametry sztywności tętnic u pacjentów z AS, odnosząc je do grupy kontrolnej bez tej wady zastawkowej, dopasowanej pod względem wieku i płci.

Niemniej jednak, w dostępnej bazie doniesień medycznych, odnaleźć możemy również takie badania, jak przeprowadzone przez El-Chilali'ego i wsp. [111], w których wartości aortalnej PWV (aPWV) u starszych pacjentów (> 70 lat) z ciężkim zwężeniem zastawki

aortalnej, również oznaczone inwazyjnie w trakcie cewnikowania serca, nie różniły się istotnie od wartości tego wskaźnika ocenionego w odpowiadającej grupie kontrolnej bez stwierdzanej wady zastawkowej; jednocześnie badacze ci wykazali, że u 68% zbadanych pacjentów z ciężką AS wartości aPWV mieściły się w zakresie norm sz.t. przewidzianych dla odpowiedniego wieku [111]. Wyniki takie powiązano z faktem, że to już sam zaawansowany wiek pacjentów w największym stopniu wpływa na wartości parametrów sz.t., a dodatkowa obecność zwężenia zastawki aortalnej nie wywołuje już istotnych zmian w ich nasileniu [111].

## **5.2. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest mniejsza niż u pacjentów bez tej wady zastawkowej, z obecnymi czynnikami ryzyka s-n i/lub rozpoznanymi chorobami sercowo-naczyniowymi**

W niniejszym badaniu wykazano, że u chorych ze stwierdzonym zwężeniem zastawki aortalnej wszystkie badane parametry lokalnej sztywności tętnic, tj. wskaźnik sztywności tętnic  $\beta$ , lokalnej jednopunktowej prędkości fali tętna  $PWV\beta$ , wskaźnik Petersona (tj. elastyczności naczyń epsilon)  $Ep$  i wskaźnik podatności naczyń  $AC$  oraz wskaźnik wzmocnienia  $AI$  istotnie różniły się od pomiarów dokonanych w grupie kontrolnej, tj. u chorych bez stenozы aortalnej, z towarzyszącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub stwierdzonymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wyniki te jednoznacznie wskazały na niższe parametry sztywności tętnic w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

W przeanalizowanej bazie wiedzy medycznej odnaleźć można prace, które podejmują temat współzależności pomiędzy sz.t. a zwężeniem zastawki aortalnej.

Antonini-Canterin i wsp. [112] przeprowadzili badanie, w którym dokonywali oceny sz.t. u chorych z umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej względem pacjentów bez wady aortalnej, dobranych pod względem wieku, płci i pod względem obciążeń czynnikami ryzyka s-n; sz.t. oceniano metodą echo-tracking, a przedstawione wyniki nie wykazały istotnych różnic pomiędzy tymi grupami chorych w zakresie większości badanych parametrów lokalnej sz.t., tj. wskaźnika  $\beta$ ,  $Ep$ ,  $PWV\beta$  i  $AC$ ; wykazane różnice dotyczyły

wskaźnika wzmocnienia AI, który okazał się być wyższy u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Większość dostępnych w literaturze badań, nad sz.t. u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej opiera się na badaniach obserwacyjnych sz.t. sprzed jak i po wymianie zastawki.

Raimundo i wsp. [113] oceniali chorych w badaniu retrospektywnym, obejmującym 150 pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, poddawanych SAVR; w przeprowadzonej analizie wykazali istotny statystycznie wzrost wartości cf-PWV, w okresie do 2 miesięcy od wykonanej procedury, w porównaniu z wartościami tego parametru sprzed zabiegu [113]. Sztywność tętnic była więc niższa u pacjentów przed korekcją wady stenotycznej zastawki aortalnej. Autorzy wskazali na obecność zwężenia zastawki jako czynnika maskującego właściwe funkcje ściany naczyniowej. Przeszkoda, jaką jest wada, powoduje utrudnienie odpływu krwi z lewej komory i przez to funkcjonowanie drzewa tętniczego w warunkach niskociśnieniowych. Dopiero korekcja wady przywraca rzeczywiste obciążenie naczyń, wzrost oporu i sztywności tętnic [113].

Plunde i wsp. [114] oceniali sztywność tętnic u pacjentów ze stenozą aortalną oraz w grupie chorych z izolowanym poszerzeniem aorty wstępującej (ang. *ascending aortic dilatation*, ADD), dzień przed i 3 dni po leczeniu kardiochirurgicznym, na podstawie pomiarów CAVI, a także mierząc cf-PWV metodą aplanacyjną [115]. W pomiarach wyjściowych (przedoperacyjnych) wykazano istotnie niższe wartości CAVI u pacjentów z AS w porównaniu z chorymi z AAD; w okresie pooperacyjnym nie stwierdzano już istotnych różnic pomiędzy tymi grupami. Porównując z kolei zmiany wskaźnika CAVI w danej grupie chorych sprzed zabiegu operacyjnego i po nim, u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej rejestrowano jego istotny wzrost, czego nie wykazano u chorych z AAD. W odniesieniu do pomiarów cf-PWV, zarówno pomiędzy grupami pacjentów, jak i w danej grupie przed i po interwencji chirurgicznej, sz.t. nie różniła się od siebie w istotny sposób [114]. Wg danych uzyskanych z tego badania, u pacjentów z AS rejestrowano niższe wskaźniki sz.t., zarówno w porównaniu z okresem po korekcji wady u tych chorych, jak i w porównaniu z pacjentami bez tej wady zastawkowej z obecnym AAD. Autorzy pracy wskazują na chorobę zastawki aortalnej jako potencjalną przyczynę uzyskiwania „niedoszacowanych” pomiarów sz.t. u chorych z AS, szczególnie gdy opierają się one o wskaźniki uwzględniające ocenę obwodowych fragmentów drzewa tętniczego (takie jak CAVI), a wiązali je z hemodynamicznymi konsekwencjami wady, takimi jak np. przedłużony czas wyrzutu (ang. *ejection time*, ET) [114]. W tym miejscu należy jeszcze zwrócić uwagę na wyniki oceny sz.t.

u chorych z izolowanym AAD, u których nie stwierdzono różnic w badanych wskaźnikach pomiędzy okresem sprzed, jak i po zabiegu chirurgicznym [114]. Wyniki takie poddają w wątpliwość pojawiające się tezy o udziale operacji kardiochirurgicznej *per se*, jako czynnika odpowiadającego za wzrost sz.t. po zabiegu z powodu samej ingerencji i okołoperacyjnego „uszkodzenia” ściany aorty u tych chorych.

W pracy Terentesa-Printziosa i wsp. wśród 90 pacjentów z ciężką objawową AS, którzy poddawani byli zabiegowi TAVI, sz.t. oceniano poprzez pomiar cf-PWV, wyjściowo przed zabiegiem, we wczesnym okresie po korekcji wady, jak i po roku od zabiegu [116]; przedstawione badania ujawniły, że wartości cf-PWV zarówno krótko po zastosowanym leczeniu, jak i w obserwacji rocznej, były istotnie wyższe, a sz.t. większa niż przed zabiegiem. Autorzy w próbie interpretacji uzyskanych wyników stwierdzili, że sytuacja taka najpewniej wynika z nagłego zniwelowania w wyniku zabiegu TAVI, istotnej „przeszkody” w drodze odpływu z lewej komory, co pozwala na ujawnienie wówczas przez system naczyniowy, zwiększonej sztywności tętnic, utrzymującej się długofalowo [116].

Yotti i wsp. oceniali w sposób inwazyjny parametry naczyniowe u 23 pacjentów z AS, bezpośrednio przed i ok. 30 min. po zabiegu przezcewnikowej wymiany zastawki aortalnej [117]; wszystkie z badanych wskaźników (tj. opór naczyniowy, impedancja zastawkowo-tętnicza, podatność i elastyczność tętnic) uległy zmianie po zabiegu TAVI, wykazując wzrost sz.t. w porównaniu ze stanem sprzed interwencji; tak więc pacjenci ci, przed korekcją stenozy aortalnej wykazywali niższe parametry sz.t. Autorzy uznali (podobnie jak badacze przytoczeni powyżej), że istotną rolę w tym zjawisku odgrywa fakt uwolnienia w czasie zabiegu „przeszkody” jaką stanowi stenoz aortalna, co powoduje m.in. wzrost prędkości i objętości fali tętna, następnie wzrost SBP i średniego ciśnienia tętniczego (ang. *mean blood pressure*, MBP) oraz PP, wywołując w efekcie nasilenie sz.t. i zwiększenie obciążenia naczyniowego [117]. Pośrednio wnioskować można, że obecność stenozy aortalnej „tłumi” ujawnienie faktycznych funkcji naczyniowych drzewa tętniczego.

Barbetseas i wsp. [118], oceniając aortalny wskaźnik sztywności u pacjentów przed zabiegiem chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej z powodu jej ciężkiej stenozy, 7 dni po zabiegu i po 6 kolejnych miesiącach, wykazali jego wczesny istotny wzrost po korekcji wady (czyli nasilenie sz.t.), a następnie spadek po 6 miesiącach, jednak do wartości wyższych niż wyjściowe (różnica ta nie była już istotna statystycznie). Wskazali tym samym na znaczące, choć przejściowe, nasilenie sztywności ściany aorty u pacjentów po zabiegu, w porównaniu ze stanem sprzed SAVR, akcentując, iż chorzy prezentujący pełne spektrum stenozy aortalnej



jeszcze przed wymianą zastawki, wykazywali najniższą sz.t. Autorzy ci oceniali dodatkowo typowo aortalne wskaźniki podatności i rozszerzalności ściany korzenia aorty, a ich zmienność i wyniki pomiarów także wskazywały na pogorszenie rozszerzalności aorty po zabiegu. Zgodnie z cytowaną pracą, za prawdopodobną przyczynę swoich obserwacji, badacze przyjęli możliwe pooperacyjne „ogłuszenie” ściany aorty, spowodowane w pewnej mierze uszkodzeniem w czasie zabiegu struktury jej włókien oraz naczyń *vasa vasorum*, skutkujące w efekcie nasileniem procesu sztywnienia [118].

Podobnych wniosków dostarczyło badanie przeprowadzone przez Musa i wsp., obejmujące 72 chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, poddanych zabiegom jej wymiany w sposób klasyczny (SAVR) lub przezskórny (TAVI), gdzie sz.t. oceniana była na podstawie pomiarów aortalnego PWV (aPWV) przy użyciu obrazowania MRI, zarówno przed, jak i po 6 miesiącach od zabiegu [119]; wyniki badania wskazały na istotny wzrost aPWV po zabiegu (czyli niższą sz.t. u chorych z obecną ciężką nieskorygowaną wadą aortalną), jednak tylko w przypadku pacjentów poddanych SAVR, u chorych po TAVI parametry te nie wykazywały istotnych różnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Ponownie wysunięto tu tezę, że wzrost sz.t. po zabiegach operacyjnych wiąże się z okołozabiegowym „uszkodzeniem” ściany aorty, co nie ma miejsca przy zabiegach TAVI, dzięki czemu sz.t. pozostaje wówczas niezmienną [119].

Vavuranakis i wsp. [120] podjęli się oceny właściwości elastycznych ściany aorty wstępującej, również we wczesnym okresie od zabiegu wymiany zastawki, tj. po tygodniu, ale z wyłączeniem możliwości wpływu mechanicznych zmian pooperacyjnych na ścianę aorty, poprzez wprowadzenie do badania jedynie pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnym TAVI; oceny tych właściwości dokonywali echokardiograficzną metodą pomiaru, oceniając rozszerzalność aorty (ang. *aortic distensibility*, AD) i aortalny wskaźnik sztywności. Nie wykazali oni istotnych różnic w tych parametrach w porównaniu ze stanem sprzed zabiegu. W konkluzjach ujęli więc rzeczywiście możliwy wpływ (w pewnej mierze) uszkodzenia ściany naczyniowej (i przepływu w jej *vasa vasorum*), na pooperacyjne zmiany właściwości elastycznych ściany aorty, skoro po zabiegach nieobjętych jej bezpośrednio, czyli po wymianie zastawki w sposób przezcewnikowy, takiego efektu nie obserwowano [120].

W przeanalizowanych doniesieniach medycznych odnaleźć możemy także i prace, w których nie stwierdza się istotnych różnic w parametrach sz.t. u pacjentów ze zwężeniem

zastawki aortalnej w porównaniu z wartościami rejestrowanymi u tych chorych sprzed leczenia zabiegowego.

Przykładem może być praca Bruschi'ego i wsp. [121], którzy oceniali cf-PWV przed, jak i po tygodniu od zabiegu, u pacjentów z ciężką AS poddawanych SAVR, jak i TAVI; w obu tych grupach nie wykazano istotnych zmian wartości cf-PWV w okresie pozabiegowym, względem wartości sprzed interwencji.

W badaniu Cantürka i wsp., wyniki pomiarów sz.t. również nie różniły się istotnie u pacjentów w pomiarach przed i po 6 miesiącach od chirurgicznej wymiany zastawki z powodu jej ciężkiego zwężenia; oceny sz.t. dokonywano mierząc PWV metodą oscylometryczną [122].

Jak bardzo złożony i do tej pory niejednoznacznie wyjaśniony jest problem sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, wskazuje fakt obecności doniesień naukowych, gdzie sz.t. przy współistniejącej AS zachowuje się jeszcze inaczej. Są prace, w których jest ona wyższa u pacjentów z AS, a po przeprowadzonej korekcji wady ulega obniżeniu, czyli poprawie.

Przykładem może być praca Nemesa i wsp. [123], którzy porównywali wartości aortalnego wskaźnika sztywności  $\beta$  u pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, poddawanych zabiegowi chirurgicznej wymiany zastawki (SAVR), w okresie sprzed zabiegu, jak po roku od takiego leczenia; oceniane wskaźniki sz.t. uległy po zabiegu korekcji wady istotnemu zmniejszeniu, a rozciągliwość aorty znaczącej poprawie, będąc porównywalnymi do grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku, płci i czynników ryzyka [123]; sugeruje to zwiększoną sztywność aorty u pacjentów z AS, porównując ją do odpowiedniej grupy kontrolnej bez tej wady zastawkowej; zaznaczyć należy jednak, że badanie to dotyczyło jedynie nielicznej grupy 12 chorych.

Podobnych wniosków dostarczyło badanie obejmujące 40 starszych pacjentów (średni wiek 80,1 lat), z objawową ciężką AS poddawanych zabiegowi TAVI, gdzie sztywność tętnic oceniano metodą oscylometryczną poprzez pomiar aortalnego PWV, w krótkim okresie okołozabiegowym (tj. dzień przed i dzień po TAVI) [124]; wykazano w nim istotny spadek wartości aPWV po zabiegu, z rejestrowanym jednocześnie istotnym spadkiem SBP i DBP w tym okresie, tym większym im wyższą wartość aPWV obserwowano wyjściowo przed zabiegiem. Jak wynika z tej obserwacji, u chorych ze stwierdzoną ciężką AS sztywność tętnic była wyższa niż u pacjentów po korekcji wady.

Tak więc, podczas gdy niektóre badania wskazują na wyższe wykładniki sztywności tętnic u pacjentów po zabiegach wymiany zastawki aortalnej z powodu jej ciężkiej stenozy w porównaniu z okresem sprzed zabiegu [113, 114, 116–118], inne nie wykazują istotnych zmian w sz.t. u tych chorych [112, 119–122], to jeszcze inne dokumentują jej spadek [110, 123, 124].

Jak podkreślono powyżej, po przeanalizowaniu dostępnej literatury na temat oceny sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, otrzymujemy niejednokrotnie sprzeczne informacje. W próbie wyjaśnienia takiego stanu rzeczy można przytoczyć za Albu i wsp. [125] kilka argumentów. Po pierwsze zwraca się uwagę na fakt, że zwężenie zastawki aortalnej i sztywność tętnic stanowią dwa różne procesy, które pomimo wielu wspólnych czynników ryzyka i mechanizmów patofizjologicznych [125], są jednak odrębnymi problemami klinicznymi, o innych uwarunkowaniach. Kolejny powód uzyskiwania różnic w badaniach, może wynikać z trudności w ocenie samej stenozy aortalnej [125]; wiadomo, że istotny wpływ na hemodynamikę wady ma nie tylko samo zwężenie na poziomie zastawki, ale też czynniki związane z funkcją lewej komory i czynniki naczyniowe, w tym m.in. podwyższony opór naczyniowy czy podwyższona sztywność tętnic; efekt oddziaływania wszystkich czynników może maskować zaawansowanie wady [125]. Z kolei rozważany jest też wpływ „przeszkody” na poziomie zastawki na pomiary sztywności tętnic; wykazano, że w AS fale tętna rozchodzące się w drzewie naczyniowym i fale odbite są mniejsze niż u pacjentów bez wady, generowane są wówczas niższe SBP i PP; dlatego też korekcja wady i usunięcie „przeszkody” w drodze odpływu, powodują zwiększenie prędkości i objętości fal przepływu i w efekcie SBP, MBP i PP, skutkując wzrostem sztywności tętnic [117, 125]. Ponadto, współistniejąca miażdżycy wpływa w pewnej mierze na oba procesy, zarówno zwiększoną sztywność tętnic, jak i ciężką AS z wysokimi gradientami ciśnień [110, 121, 125].

Konieczne wydaje się podejmowanie dalszych badań nad sztywnością tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

### **5.3. Zależności pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej**

Do tej pory, zależności pomiędzy sz.t. a stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej pozostają niejasne, gdyż w przeprowadzonych badaniach, obejmujących różnorodne metody pomiarów i różne parametry sz.t., zarówno centralnej, obwodowej czy lokalnej, nadal

uzyskuje się wyniki sprzeczne, wskazujące bądź to na korelacje negatywne, pozytywne lub brak zależności pomiędzy sz.t. a stenozą aortalną [125].

W niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic, mierzonymi metodą echo-tracking tętnic szyjnych, a klasycznymi parametrami echokardiograficznymi odpowiadającymi nasileniu zwężenia zastawki aortalnej, takimi jak szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę ( $v_{max}$ ) oraz średni (MPG) i maksymalny (PPG) gradient przezzastawkowy. Parametry sz.t. u chorych z 3 grup zaawansowania stenozy aortalnej: łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej nie różniły się od siebie znamienne. Nadmienić należy jednak, że w obliczeniach odnotowano trend w kierunku istotnych ujemnych zależności pomiędzy parametrami sz.t.:  $\beta$ , Ep i  $PWV\beta$  a gradientami przezzastawkowymi: MPG i PPG.

Podobnie do przedstawionych w niniejszej pracy wyników, prezentują się rezultaty badań przeprowadzonych przez S. Weisz i wsp.[101], którzy również oceniali parametry lokalnej sztywności tętnic metodą echo-tracking u 53 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką AS i zachowaną LVEF ( $\geq 50\%$ ); w pracy tej nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy wskaźnikiem sztywności tętnic  $\beta$  a parametrami nasilenia AS, takimi jak  $v_{max}$  i MPG oraz powierzchnią ujścia zastawki (AVA) [101]; zależności takich nie stwierdzono również w odniesieniu do aortalnego wskaźnika sztywności  $\beta$ . Autorzy wskazali na odmienny charakter patomechanizmu stenozy aortalnej i miażdżycy oraz sztywnienia tętnic, które pomimo wielu wspólnych czynników ryzyka i cech histopatologicznych są jednak odrębnymi procesami [126].

W innym badaniu (obejmującym 19 pacjentów z AS, 24 bez AS z podobnymi czynnikami ryzyka s-n), przeprowadzonym przez zespół Antonini-Canterin i wsp. [112], także przy wykorzystaniu metody echo-tracking, również nie potwierdzono obecności korelacji pomiędzy wskaźnikami sz.t. (tj. wskaźnikiem sztywności  $\beta$ , Ep,  $PWV\beta$  i AI) a klasycznymi parametrami zaawansowania stenozy aortalnej; jedynie wskaźnik podatności naczyń AC pozytywnie korelował z parametrem oceniającym nasilenie wady aortalnej tj. SWL (stroke work loss), informującym o ilości energii, którą lewa komora przeznaczona na pokonanie „przeszkody” w drodze odpływu [112].

Podobne doniesienia pochodzą z badania Vriz i wsp. [127], które w ocenie prospektywnej obejmowało 133 pacjentów z umiarkowaną i ciężką AS oraz zachowaną LVEF; w badaniu tym nie stwierdzono związku pomiędzy parametrami określającymi stopień nasilenia

zwężenia zastawki aortalnej a wykładnikami lokalnej sz.t. ocenianymi metodą echo-tracking. W długoterminowej obserwacji natomiast (średni okres „*follow-up*” wynosił  $51.6 \pm 39.4$  miesięcy) wśród pacjentów, którzy nie byli poddani zabiegowi wymiany zastawki aortalnej (łącznie 63 osoby, spośród których 45 chorych zmarło) wykazano niezależny związek pomiędzy śmiertelnością a szyjnym wskaźnikiem wzmocnienia [127].

Kolejnymi autorami, których wyniki badań oceny nasilenia sztywności tętnic w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej prezentowały się podobnie jak w niniejszej pracy, byli Saeed i wsp. [128]; w grupie 103 chorych z umiarkowaną lub ciężką stenozą aortalną sz.t. określano na podstawie pomiarów szyjno-udowej prędkości fali tętna (cf-PWV) metodą tonometrii aplanacyjnej; uzyskane wyniki nie różniły się istotnie w całej grupie badanej niezależnie od stopnia nasilenia wady, nie wykazano zależności podwyższonych wartości cf-PWV z takimi wykładnikami zaawansowania stenozы aortalnej jak AVA, MPG, objętość wyrzutowa (ang. *stroke volume*, SV) czy FR (ang. *flow rate*). Interpretując uzyskane wyniki braku związku pomiędzy sztywnością tętnic a parametrami nasilenia wady aortalnej, autorzy przyjęli, że pomimo wielu wspólnych cech, to inne ważne czynniki (np. zmiany strukturalne zastawki), muszą powodować dysocjację pomiędzy tymi dwoma stanami [128] i w większym stopniu wpływać na efekty kliniczne.

Kidher i wsp. [129] oceniali z kolei cf-PWV u 56 chorych z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej; także w tym przypadku podwyższona wartość tego wskaźnika nie wykazywała istotnego związku ze stopniem zwężenia zastawki (tj. z takimi parametrami jak PPG, MPG i AVA); wykazano natomiast istotny niezależny związek pomiędzy zwiększoną wartością cf-PWV a oceną jakości życia u tych chorych na podstawie kwestionariuszy QoL (*quality of life*), zarówno przed, jak i po leczeniu operacyjnym wady.

W tym miejscu przytoczyć można także wyniki retrospektywnego badania obejmującego 157 pacjentów z umiarkowaną i ciężką stenozą aortalną, przeprowadzonego w 2015 r. przez zespół Kruszelnickiej i wsp. [130]; w badaniu tym oceniano parametr systemowej sz.t. jakim jest SAC (systemowa podatność tętnic) w odniesieniu do objawów wady zastawki sklasyfikowanych wg skali NYHA; wyniki potwierdziły odwrotnie proporcjonalny związek tego parametru, ze stopniem nasilenia objawów wady, jednak pozostawał on niezależny od echokardiograficznych wykładników zaawansowania stenozы zastawki; w konkluzjach zasugerowano, że u pacjentów ze stenozą aortalną, zwiększona sz.t. pozostaje raczej markerem zmienności stanu klinicznego niż stopnia nasilenia wady.

Jednakże w dostępnej literaturze istnieją także prace wskazujące na istotne zależności pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zwężenia zastawki aortalnej.

Zarówno Bruschi i wsp. [121], jak i Cantürk i wsp. [122] w swoich badaniach wykazali pozytywne korelacje pomiędzy wskaźnikami sz.t. a parametrami nasilenia AS.

Ten pierwszy [121] w ocenie sz.t. przy użyciu oznaczeń cf-PWV u 30 pacjentów z ciężką AS, poddawanych chirurgicznej (AVR) lub przezcewnikowej (TAVI) wymianie zastawki, wykazał w całej badanej populacji dodatnią zależność podwyższonych wartości cf-PWV z wyższym gradientem maksymalnym (PPG) i średnim (MPG) przepływu przez zastawkę aortalną; dodatkowo w grupie pacjentów poddawanych TAVI wykazano pozytywną korelację pomiędzy wartościami cf-PWV a spadkiem MPG i PPG po zabiegu.

Z kolei Cantürk i wsp. oznaczał aPWV metodą oscylometryczną i wykazał istotną pozytywną zależność pomiędzy wartością aPWV z MPG i negatywną korelację aPWV z AVA i AVA index [122]; tzn. obecność bardziej zaawansowanej stenozы aortalnej wiązała się z rejestrowanymi wyższymi parametrami sztywności tętnic.

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym przez Liu i wsp. [110] także wykazano dodatnie zależności pomiędzy parametrami sz.t. a wykładnikami zaawansowania stenozы aortalnej; badanie obejmowało 30 pacjentów z AS i 30 z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem wieku i płci; oceny sz.t. dokonywano w sposób inwazyjny, w trakcie cewnikowania serca; u chorych z AS po uwzględnieniu odpowiadającego wieku, płci, średniego ciśnienia tętniczego i funkcji lewej komory, wykazano silną korelację pozytywną wartości aPWV ze średnim gradientem przepływu przez zastawkę aortalną (MPG), jak i z kalcyfikacją zastawki (*calcium score*) [110]. Pozwoliło to autorom na wysunięcie wniosków o prawdopodobnym związku bardziej zaawansowanych zmian degeneracyjnych zastawki aortalnej z silniej wyrażoną sztywnością aorty [110]. Zastanawiająca jest również rola depozytów wapnia w sztywności tętnic – co wymaga dalszych ocen.

Odmienne wyniki, w których stwierdzone zależności pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic a wykładnikami zaawansowania stenozы aortalnej korelowały ze sobą w sposób odwrotnie proporcjonalny, również zostały opublikowane w dostępnych bazach danych medycznych.

Przytaczani już wcześniej Raimundo i wsp. [113], w ocenie retrospektywnej 150 pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, wykazali zależność odwrotnie proporcjonalną pomiędzy nasileniem sz.t. a zaawansowaniem stenozы aortalnej; korelacje

negatywne stwierdzono pomiędzy cf-PWV a gradientami przepływu przez zastawkę (MPG, PPG), natomiast w stosunku do efektywnej powierzchni ujścia zastawki (AVA) wykazano zależności dodatnie. Im wada zastawki była bardziej nasiloną, tym niższą sztywność tętnic rejestrowano u tych chorych. Wyniki takie autorzy przypisywali roli zwężenia zastawki jako istotnej „przeszkody” wywołującej zmianę hemodynamiki przepływu krwi na obwód układu naczyniowego, skutkującą obniżeniem parametrów sztywności tętnic; hipotezę tę mógłby potwierdzać fakt wzrostu wartości cf-PWV obserwowanych u tych pacjentów po wymianie zastawki [113].

Do tej grupy badań, w których wykazano odwrotną korelację pomiędzy parametrami sz.t. a nasileniem wady aortalnej, zalicza się także badanie zaprezentowane przez El-Chilali’ego i wsp. [111], którzy badali starszych pacjentów z ciężką stenozą aortalną (> 70 lat); oceniając aortalny PWV w sposób inwazyjny, wykazali jego odwrotną korelację z wartościami MPG.

Problem związku pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zwężenia zastawki aortalnej wymaga dalszych badań.

#### **5.4. Czynniki wpływającymi na sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej są wiek, parametry ciśnienia tętniczego i funkcji nerek.**

W niniejszej pracy doktorskiej wykazano, że do czynników wpływających na sztywność tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej należą wiek, ciśnienie tętnicze i funkcja nerek.

Sztywność tętnic nasila się z wiekiem co udokumentowano w różnych populacjach pacjentów jak i u osób bezobjawowych [131].

W badaniach autorskich u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej stwierdzono istotne wprost proporcjonalne korelacje pomiędzy wskaźnikiem sztywności  $\beta$  oraz wskaźnikiem wzmocnienia AI (zależność odwrotnie proporcjonalna) a wiekiem, natomiast dla wskaźników Ep i  $PWV\beta$  zależności z wiekiem wykazywały trend w kierunku istotnych korelacji dodatnich.

Podobnie Weisz i wsp. [101] wykazali istotną pozytywną korelację z wiekiem dla wskaźnika sztywności  $\beta$  tętnicy szyjnej i aorty, potwierdzając również wartość predykcyjną

wieku dla wartości tychże wskaźników. W ocenie pacjentów z ciężką AS poddawanych następnie SAVR, Plunde i wsp. [114] udokumentowali zależności dodatnie z wiekiem w stosunku do wskaźnika CAVI jak i cf-PWV. Saeed i wsp. [128] u 103 bezobjawowych chorych z ciężką lub umiarkowaną AS również wykazali istotny pozytywny związek wartości cf-PWV z wiekiem pacjentów, a dodatkowo potwierdzili także rolę wieku jako niezależnego predyktora wyższej sz.t. (cf-PWV) u tych chorych. Ponadto Kruszelnicka i wsp. [130] w badaniu retrospektywnym oceniającym 157 chorych z umiarkowaną i ciężką AS wykazali istotną ujemną korelację wieku z systemową podatnością tętnic (SAC), czyli odwrotnością sztywności. Raimundo i wsp. [113] u 150 pacjentów z ciężką AS wykazali, że cf-PWV zarówno korelowała istotnie pozytywnie z wiekiem, jak i wiek był niezależnym predyktorem wyższej sz.t. (cf- PWV).

Natomiast powyższych dodatnich zależności parametrów sz.t. z wiekiem u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej nie potwierdzili w swojej pracy Bruschi i wsp. [121], którzy do badania włączyli chorych z ciężką AS a sz.t. oceniali pomiarami cf-PWV; przy podziale pacjentów na grupy z wysokimi i niskimi cf-PWV (wg wartości mediany z badania) nie wykazali istotnej różnicy wieku między tymi grupami; wyniki takie tłumaczyli zbyt małą populacją zbadanych chorych (30 pacjentów) oraz ich wysokim wiekiem średnim (tj. 79,3 lat).

Związek sztywności tętnic z ciśnieniem tętniczym krwi jest dobrze udokumentowany w różnych populacjach pacjentów. Po przełomowym badaniu Laurent'a, Boutouyrie i wsp. w 2001 r. [81], w którym potwierdzono predykcyjną wartość cf-PWV jako niezależnego czynnika ryzyka zgonów z przyczyn ogólnych i s-n u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pojawiła się znacząca liczba kolejnych doniesień, dokumentujących rolę centralnego PWV, jako niezależnego czynnika ryzyka zdarzeń s-n [132]. Potwierdzeniem są też duże metaanalizy wielu badań przeprowadzone np. przez Vlachopoulos'a i wsp. [79] czy Ben'a-Shlomo i wsp. [55].

Cecelja i Chowienczyk [133] w systematycznym przeglądzie literatury raportującej niezależne związki czynników ryzyka z cf-PWV wykazali, że to jedynie wiek i właśnie ciśnienie tętnicze krwi były konsekwentnie związane z wyższą sz.t.

W odniesieniu do grupy pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, również pojawiają się dane o związku sz.t. z nadciśnieniem tętniczym.



W niniejszej pracy doktorskiej w grupie chorych z AS wykazano zależności wprost proporcjonalne wartości wskaźników sztywności  $Ep$  i  $PWV\beta$  z wybranymi parametrami ciśnienia tętniczego tj. ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (SBP), rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP) i ciśnieniem tętna (PP). Ponadto w przypadku wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  zależności takie dotyczyły PP, a wobec wskaźnika podatności tętnic AC wykazane korelacje z SBP, DBP i PP miały charakter ujemny.

W związku z powyższym wysunięto wniosek, iż w badanej populacji chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej wyższe wartości ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna wiązały się z wyższymi parametrami sztywności tętnic u tych chorych.

Również Plunde i wsp. [114] również wykazali zależności dodatnie pomiędzy wskaźnikiem CAVI a średnim ciśnieniem tętniczym (ang. *mean arterial pressure*, MAP) u pacjentów z AS, podobnie w tej grupie chorych prezentowały się również korelacje pomiędzy cf-PWV i MAP oraz rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.

Także Wiesz i wsp. [101] stwierdzili niezależne istotne pozytywne korelacje w grupie pacjentów z AS, a badane związki dotyczyły bezpośrednio wartości wskaźnika sztywności tętnic  $\beta$  (ocenianego met. echo-tracking) i DBP oraz PP.

Saeed i wsp. [128] u 103 badanych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką AS wykazali istotnie wyższe wartości cf-PWV wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z pacjentami bez choroby nadciśnieniowej, a pacjenci z podwyższonymi cf-PWV prezentowali wyższe SBP i PP; w analizie wieloczynnikowej autorzy wskazali, że SBP jest niezależnym pozytywnym predyktorem zwiększonej cf-PWV w tej grupie chorych. Podobną rolę SBP jako czynnika predykcyjnego wartości cf-PWV wykazali Raimundo i wsp. [113] u chorych z ciężką AS przed SAVR, potwierdzili oni również pozytywną korelację cf-PWV z SBP i średnim ciśnieniem tętniczym.

Także Bruschi i wsp. [121] u chorych z ciężką AS w grupie z wyższymi wartościami cf-PWV (*vs* grupa z wartościami niższymi; podział wg mediany) stwierdzili istotnie wyższe SBP potwierdzone w analizie jednoczynnikowej, korelacji takiej nie wykazano w stosunku do DBP.

El-Chilali i wsp. [111] przeprowadzali analizę sz.t. u chorych z ciężką AS w sposób inwazyjny w trakcie cewnikowania serca (przed zabiegiem TAVI); potwierdzili rolę centralnego SBP jako niezależnego silnego predyktora aortalnego PWV (aPWV) u tych pacjentów (centralne SBP >140 mmHg było najsilniejszym predyktorem nieprawidłowego,

podwyższonego aPWV ( $\geq 14.6$  m/s) ze 100 % czułością i 70 % specyficznością,  $p < 0.001$ ) [111].

Kruszelnicka i wsp. [130] obserwowali zależności odwrotnie proporcjonalne pomiędzy SAC a SBP i PP u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej; także Briand i wsp. [39] wykazali korelacje ujemne między systemową podatnością tętnic (SAC) a SBP u chorych z AS.

W przeanalizowanej na ten temat literaturze nie odnalazłam prac wskazujących na brak związku pomiędzy ciśnieniem tętniczym a sztywnością tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Podobnie w analizie Cecelji i Chowienczyka [133] dotyczącej wpływu wartości ciśnienia tętniczego na sztywność tętnic u pacjentów z czynnikami ryzyka s-n, jedynie w pojedynczych spośród 77 przeanalizowanych w tej metaanalizie prac, nie stwierdzono związku pomiędzy cf-PWV a ciśnieniem tętniczym.

Przewlekła choroba nerek (CKD) jest silnym czynnikiem wpływającym na nasilenie procesów związanych z miażdżycą i progresją chorób układu s-n, w tym także istotnie związanym z nasileniem sztywności tętnic. Wśród dostępnych danych medycznych odnajdujemy doniesienia potwierdzające istotny związek pomiędzy sz.t. a funkcją nerek w różnych populacjach pacjentów.

Rola sz.t. (wyrażona aPWV) jako silnego niezależnego predyktora zgonów u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek została potwierdzona już w 1999 r. przez Blacher'a i wsp. [83]. W pracy oceniającej podgrupę pacjentów z badania Rotterdam, Sedaghat i wsp. stwierdzili niezależny związek sztywności tętnicy szyjnej i PWV z pogorszeniem funkcji nerek [90]. Podobnie Safar i wsp. potwierdzili rolę PWV jako istotnego predyktora spadku eGFR u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek i miażdżycą tętnic wieńcowych [134]. Na rolę podwyższonej sz.t. jako ważnego czynnika w rozwoju zaburzeń funkcji nerek związanych z nadciśnieniem tętniczym wskazała Lundwall i wsp., wykazując związek cf-PWV w korelacji ujemnej z eGFR u tych chorych [135]. Także w części badania ARIC, w którym oceniano centralną sz.t. przez pomiar cf-PWV i hf-PWV (ang. *heart-femoral*, sercowo-udowa PWV), wykazano ich niezależny negatywny związek z wartościami eGFR, a jeszcze silniejszą (dodatnią) korelację z kolejnym wskaźnikiem zaburzeń funkcji nerek, jakim jest ACR (ang. *albumin-creatinine ratio*, wskaźnik albumina-kreatynina) [136]. Zależności w postaci istotnych negatywnych związków sz.t. z funkcją nerek potwierdzono w

populacji pacjentów z cukrzycą [137, 138]. Stopniowe narastanie sz.t. (ocenianej metodą echo-tracking) wraz z zaawansowaniem CKD (w korelacji odwrotnej do wartości eGFR) potwierdzono w dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, w którym Zanolini i wsp. wykazali, iż sztywnienie tętnic w przewlekłej chorobie nerek rozpoczyna się wcześniej, już w przypadku bardzo łagodnej redukcji ich funkcji, tj. przy eGFR w granicach 60-89 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> i bez proteinurii [139].

Korelacje sztywności tętnic w CKD potwierdzono również w odniesieniu do wskaźnika CAVI. Satirapoj i wsp. wykazali jego predykcyjną rolę w postępującym spadku filtracji kłębuszkowej u chorych wysokiego ryzyka s-n [140], a Kubozono i wsp. w badaniu japońskim potwierdzili jego niezależną ujemną korelację z eGFR w populacji ogólnej [141].

Podobnie w populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej opublikowane dane potwierdzają związek sztywności tętnic i funkcji nerek.

Uzyskane w niniejszej pracy doktorskiej zależności pomiędzy parametrami sz.t. a czynnikami ryzyka s-n u pacjentów z AS dotyczyły korelacji ujemnych pomiędzy wskaźnikiem sztywności tętnic  $\beta$ , PWV $\beta$  i Ep a eGFR – szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej. W odniesieniu do wskaźników AC i AI wykazano trend w kierunku zależności istotnych wprost proporcjonalnie dla współczynnika eGFR, odpowiednio w grupie umiarkowanej stenozy i w całej grupie badanej. Podsumowując, w wynikach pracy autorskiej potwierdzono korelacje wskazujące na związek wyższej sz.t. z pogorszeniem funkcji nerek u chorych z AS.

W badaniu, które przeprowadzili El-Chilali i wsp. u starszych pacjentów z AS, oceny sz.t. dokonywano metodą inwazyjną (w trakcie cewnikowania serca przy zabiegu TAVI) – wykazano ujemną korelację pomiędzy aPWV a eGFR [111] i wskaźnik ten okazał się również niezależnym predyktorem zwiększonej sz.t. u tych chorych. W innej pracy, u pacjentów z ciężką AS, gdzie cf-PWV oceniano metodą aplanacyjną, Plunde i wsp. [114] uzyskali korelacje takie same jak zaprezentowane powyżej, a istotne zależności odwrotnie proporcjonalne wskaźnika eGFR wykazano także w stosunku do wartości CAVI.

W niniejszej pracy badawczej uzyskano interesujące dane dotyczące związku pomiędzy hipercholesterolemią a sz.t. u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Stwierdzono, wydawać by się mogło paradoksalną, ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem sz.t.  $\beta$  a wartością LDL-C w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej, jak i silny trend w kierunku zależności istotnych odwrotnie proporcjonalnych względem tych

parametrów w całej grupie badanej chorych z AS. Wnioskować więc można, że bardziej wyrażone zaburzenia lipidowe związane były z mniej nasiloną sz.t. u tych chorych.

Odnosząc się do tematyki zależności pomiędzy sztywnością tętnic a hiperlipidemią zauważyć należy, że w dostępnej literaturze nie znajdujemy wielu doniesień, w których udokumentowana byłaby rola LDL-C czy TC, jako istotnych czynników ryzyka w rozwoju sztywności tętnic, pomimo ich niezaprzeczalnej i udokumentowanej pozycji w rozwoju miażdżycy.

Wilkinson i wsp. [142] wykazali istotny pozytywny związek cf-PWV i wskaźnika wzmocnienia (AIx) z LDL-C, dokumentując wyższą sztywność tętnic u chorych z dyslipidemią w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń gospodarki lipidowej.

Cecelja i Chowienzyk [133], którzy przeprowadzili wspomniany już duży przegląd literatury podejmującej temat czynników ryzyka w sztywności tętnic wykazali, że pomiarami wartości cholesterolu całkowitego i jego zależności w sz.t. zajęto się w 41 z 77 przeanalizowanych badań, spośród których tylko w 2 pracach wykazano korelacje istotne. W przypadku związków LDL-C, tylko w 1 analizie spośród 21 badań stwierdzono istotne zależności tego parametru ze sz.t. Jeden z głównych wniosków z przeprowadzonego przeglądu przytaczany przez tych autorów był taki, że z wyjątkiem wieku i nadciśnienia tętniczego, pozostałe klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy, szczególnie takie jak płeć, nikotynizm i właśnie hiperlipidemia, w większości nie są związane z nasileniem cf-PWV [133], co pozostaje w zbieżności z badaniami prospektywnymi [143]. Odnośnie do związku hiperlipidemii ze sztywnością tętnic w ogóle, dodatkowo interesujący jest fakt, że w dostępnych danych dotyczących roli statyn, jednocześnie możemy odnaleźć zarówno pozytywne [144], jak i negatywne efekty oddziaływania tych leków na cf-PWV, z jednym badaniem wskazującym dodatkowo na istotny wzrost cf-PWV po terapii statynami [145].

### **5.5. Zależności pomiędzy sztywnością tętnic a parametrami echokardiograficznymi przebudowy lewej komory u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.**

W badaniu niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono ujemną korelację wskaźników sztywności tętnic  $PWV\beta$  i  $Ep$  z wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory (LVEDd) u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w całej grupie badanej, a w podgrupie chorych z

ciężką AS ujemne korelacje dotyczyły również wskaźnika  $\beta$  z LVEDd. Zarówno w całej grupie badanej, jak i w grupie stenozy ciężkiej stwierdzono dodatnią korelację wskaźnika podatności tętnic AC z LVEDd. A zatem w tej grupie chorych, większy stopień nasilenia sztywności tętnic związany był z mniejszym LVEDd.

W przeanalizowanej bazie wiedzy medycznej odnajdujemy bardzo nieliczne informacje odnoszące się do wielkości lewej komory jako czynnika powiązanego ze sztywnością tętnic u pacjentów z AS. Jedynie Tanaka i wsp. [146] badając chorych z ciężką AS wykazał, że w grupie z wysokim ramiennie-kostkowym PWV (ang. *brachial-ankle*-PWV, ba-PWV) wymiar końcoworozkurczowy lewej komory pozostawał znamienne mniejszy niż u chorych o niższych parametrach sz.t. Można byłoby to wiązać ze spodziewanym u pacjentów z AS, jak i zwiększoną sz.t., bardziej nasilonym przerostem mięśnia sercowego, jednak autorzy ci, w tej samej pracy w zakresie grubości przegrody międzykomorowej (IVSDd) w tych dwóch grupach chorych, nie wykazali istotnych różnic [146].

Kidher i wsp. [147] nie potwierdzili znamiennych różnic w zakresie LVEDd u chorych z AS umiarkowaną i ciężką, w grupach zarówno z niskimi jak i wysokimi wartościami cf-PWV.

Nie dziwi fakt jedynie pojedynczych odniesień do wymiaru LVEDd u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. W wadzie tej, to nie wielkość lewej komory, a inne wskaźniki echokardiograficzne odgrywają większą rolę w ocenie funkcji lewej komory serca i kompleksowej ocenie zwężenia zastawki aortalnej. Takimi parametrami przebudowy lewej komory są objętości końcowoskurczowa (ang. *left ventricle end-systolic volume*, LVESV) i końcoworozkurczowa (ang. *left ventricle end-diastolic volume*, LVEDV) lewej komory oraz masa lewej komory (ang. *left ventricle mass*, LVM), a także indeks jej masy (ang. *left ventricle mass index*, LVMi).

U chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej ze względu na długofalowe przeciążenie ciśnieniowe LV, spowodowane m.in. obecnością „przeszkody” w drodze jej odpływu, dochodzi do kompensacyjnego przerostu mięśnia sercowego. Pozwala to na częściową redukcję obciążenia i zmniejszenie „stresu” ciśnieniowego wywieranego na ściany lewej komory. Przerost mięśnia sercowego jest więc zmianą wpisaną w obraz kliniczny wady aortalnej. Sztywność tętnic *per se* jako czynnik powodujący zwiększenie obciążenia następczego, również przyczynia się w tym mechanizmie do ukierunkowanego remodelingu mięśnia LV. W literaturze odnajdujemy potwierdzenie istotnych zależności sz.t. z koncentrycznym przerostem mięśnia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, i to

niezależnie od wpływu ciśnienia tętniczego i cukrzycy [93]. W pracy obejmującej populację pacjentów z badania Framingham, autorzy potwierdzili istotną zależność zwiększonej sz.t. z częstszym występowaniem zaburzeń mikrokrążenia i związanych z tym powikłań narządowych, takich jak przerost mięśnia sercowego i albuminuria, a to z kolei wiązało się z większym o 33% ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [148].

Doniesienia o zależnościach pomiędzy sztywnością tętnic a remodelingiem lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej są nieliczne.

W badaniu niniejszej pracy doktorskiej, stwierdzono pojedyncze zależności pomiędzy sz.t. a IVSDd u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Wykazano dodatnie korelacje wskaźnika AI w grupie ciężkiej stenozy z IVSDd i wskaźnika AC w grupie stenozy łagodnej, czyli większą grubość przegrody międzykomorowej u pacjentów z niższymi wykładnikami sz.t. (tj. wyższymi wskaźnikami AC i AI). Obserwowano również trend w kierunku istotnych zależności ujemnych wskaźnika  $\beta$  (beta) z IVSDd w grupie stenozy ciężkiej, a także trend w kierunku istotnych zależności dodatnich ze wskaźnikiem AI w całej grupie badanej i w grupie ze stenozą umiarkowaną.

S. Weisz i wsp. w badaniu przeprowadzonym u 53 pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (umiarkowanym i ciężkim), w analizie jednoczynnikowej wykazała istotną ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem sztywności  $\beta$  (beta) a LVEDV i LVESV, w tym także z pomiarami zindeksowanymi (LVEDVi i LVESVi), podobnie jak ze wskaźnikiem masy lewej komory (LVM) [101].

Z kolei Saeed i wsp. u chorych z ciężką i umiarkowaną AS nie wykazali istotnych korelacji pomiędzy podwyższoną wartością cf-PWV a wskaźnikiem LVM, nie stwierdzili też znamiennych różnic w wartościach LVM i LVMi pomiędzy pacjentami o niższych i wyższych parametrach sz.t. [128].

Brak istotnych różnic w LVMi, u pacjentów z ciężką AS podzielonych na grupy z niskimi i wysokimi wykładnikami sz.t., obserwowali też Tanaka i wsp. [146], choć zaznaczyli dość silny trend w kierunku istotnie niższych wartości LVMi u pacjentów z wyższym ba-PWV.

Jak już niejednokrotnie zaznaczano, w patofizjologii zwężenia zastawki aortalnej i w jej kompleksowej ocenie istotną rolę odgrywają nie tylko czynniki związane z samą zastawką, ale także te wynikające z obciążenia naczyniowego (w tym m.in. sztywności tętnic) oraz z funkcji lewej komory. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory to bardzo istotny czynnik,

który odgrywa znaczącą rolę zarówno w przebiegu klinicznym choroby, jak i w kompleksowej ocenie pacjenta ze zwężeniem zastawki aortalnej.

W pracy autorskiej, oceniając zależności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami sz.t. a parametrami echokardiograficznymi odzwierciedlającymi dysfunkcję rozkurczową u chorych z AS, wykazano szereg istotnych zależności pomiędzy nimi. Stwierdzono istotne ujemne korelacje wskaźnika wzmocnienia AI oraz korelacje dodatnie wskaźnika PWV $\beta$  z rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej u chorych z AS. Ponadto w stosunku do wskaźników  $\beta$  i Ep wykazano istotny trend w kierunku dodatnich korelacji z rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów z AS umiarkowaną. Dodatkowo u chorych z ciężką AS potwierdzono ujemną korelację wskaźnika AI z parametrem E/A oraz E/e', a także trend w całej grupie badanej w kierunku istotnych korelacji ujemnych wskaźnika AI oraz dodatnich wskaźnika sztywności  $\beta$  (beta) z E/e'. Można przyjąć, że u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej większa sztywność tętnic korelowała dodatnio z dysfunkcją rozkurczową lewej komory.

Kompensacyjny przerost mięśnia sercowego, który jest odpowiedzią lewej komory na przedłużające się zwiększone obciążenie ciśnieniowe spowodowane obecnością AS i utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory, pozwala w początkowym, choć dość długim okresie na zmniejszenie „stresu ciśnieniowego” ściany mięśnia lewej komory i zachowanie jej funkcji skurczowej. Dzieje się to jednak pewnym kosztem. Patologiczny przerost mięśnia LV związany jest z procesami włóknienia i postępującym upośledzeniem funkcji podwierzdiowych włókien podłużnych, co skutkuje upośledzeniem relaksacji i zmniejszeniem podatności lewej komory oraz podwyższeniem ciśnienia napełniania i jej dysfunkcją rozkurczową. Spośród echokardiograficznych parametrów dysfunkcji rozkurczowej, wskaźnikiem odzwierciedlającym ciśnienie napełniania lewej komory jest parametr E/e'.

Podwyższona sz.t. i obniżona systemowa podatność tętnic są związane z upośledzeniem funkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory w wielu stanach kardiologicznych [39, 95]. W szeroko prowadzonych badaniach naukowych dotyczących tematu sztywności tętnic sztywnych ocenianej metodą echo-tracking, które miały miejsce w ośrodku, w którym powstała niniejsza praca doktorska, J. Jaroch i wsp. wykazała, że istnieją znamienne korelacje wskaźników sztywności  $\beta$  (beta), PWV $\beta$ , Ep i AC z dysfunkcją rozkurczową, a parametr PWV $\beta$  dodatkowo okazał się niezależnie związany z występowaniem dysfunkcji

rozkurczowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [94]. Bezpośrednie korelacje wskaźników sz.t. ocenionych metodą echo-tracking z parametrem  $E/e'$ , wykazano nawet u bezobjawowych pacjentów bez strukturalnej choroby serca, z obecnymi czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca [149].

Wśród chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej i zaburzoną sztywnością tętnic, lewa komora musi się mierzyć z jeszcze bardziej zwiększonym z tego powodu obciążeniem następczym. To „podwójne” obciążenie (zastawkowe i naczyniowe) może mieć potęgujący się wzajemnie wpływ na pogorszenie funkcji lewej komory [39]. Z powodu zwiększonego obciążenia następczego spowodowanego wadą i sztywnością tętnic dysfunkcja rozkurczowa u takich chorych, występuje zwykle dużo wcześniej i ma istotne znaczenie kliniczne. Najczęściej już samo podwyższone ciśnienie napełniania LV u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, jak wykazał w swoich badaniach Lancellotti i wsp., jest niezależnie związane z gorszym rokowaniem, wcześniejszym początkiem objawów, śmiertelnością z przyczyn sercowych i wymianą zastawki [150]; w badaniu tym wszakże nie oceniano zależności między dysfunkcją rozkurczową a sztywnością tętnic u pacjentów z AS.

Badając zależności pomiędzy sz.t. a funkcją lewej komory u pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i zachowaną frakcją wyrzutu, Rosca i wsp. wykazali, że aortalny wskaźnik sztywności  $\beta$  (beta) mierzony echokardiograficznie, w istotny i niezależny sposób korelował pozytywnie z wykładnikiem dysfunkcji rozkurczowej u tych chorych, takim jak parametr  $E/e'$  [151]. Wpisuje się to w obraz kliniczny postępującej dysfunkcji rozkurczowej u chorych z AS wraz z jednoczesnym nasileniem sztywności tętnic, co też odpowiada uzyskanym w niniejszej pracy doktorskiej zależnościom.

Podobnie Weisz i wsp. [101] również w grupie chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej, oceniali zależności pomiędzy sz.t. a dysfunkcją rozkurczową LV i wykazali, że istnieją istotne dodatnie korelacje pomiędzy wskaźnikiem sztywności  $\beta$  (beta) mierzonym metodą echo-tracking a parametrem  $E/e'$ , opowiadającym ciśnieniu napełniania lewej komory. Dodatkowo jego rolę jako czynnika niezależnie związanego z obniżeniem funkcji rozkurczowej, potwierdzili w analizie wieloczynnikowej.

Inne wnioski zaprezentowali Tanaka i wsp. [146]; w przeprowadzonym badaniu wśród pacjentów z ciężką AS, grupa z wyższą sz.t. (ocenianą ba-PWV) nie różniła się istotnie wielkością parametru  $E/e'$  od grupy z niższą sz.t. Autorzy ci, stwierdzili jednak pewne zależności po roku od zabiegu TAVI, które wykazały, że wśród chorych z wyższą wyjściowo



sz.t., wskaźnik ba-PWV był istotnie związany z obserwowanym po 12 miesiącach pogorszeniem funkcji rozkurczowej (większym  $E/e'$ ) i mniej nasilonym odwrotnym remodelingiem lewej komory, czyli z przebiegiem niekorzystnym klinicznie.

W niniejszym badaniu u chorych z AS oceniano również związek pomiędzy wskaźnikami sztywności tętnic a NT-proBNP (N-końcowy fragment mózgowego propeptydu natriuretycznego typu B), jako biochemicznym wykładnikiem dysfunkcji lewej komory. Poziom jego aktywacji nierozłącznie wiąże się z objawami niewydolności serca (zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej), w tym również z ich kliniczną manifestacją, najczęściej ocenianą w skali NYHA, co w przypadku pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ma także istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne.

Rola biomarkera jakim jest BNP (ang. *B-type natriuretic peptide*) jest ważna w ocenie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i została ujęta w „Wytycznych postępowania ESC/EACTS dotyczących leczenia wad zastawkowych serca” z 2021 r. [12]; w dokumencie tym, podwyższona powyżej 3-krotnej granicy normy dla danego wieku i płci, wartość stężenia tego wskaźnika, pomocna jest w kwalifikacji bezobjawowych pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej do podjęcia interwencji na zastawce (przy LVEF > 55% i prawidłowym wyniku testu wysiłkowego oraz przy niskim ryzyku okołozabiegowym, z klasą zaleceń IIa, poziom wiarygodności B). Jego ocena jest też cennym i powszechnie stosowanym narzędziem w praktyce klinicznej, niezbędnym do uzyskania całokształtu obrazu pacjenta ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Analizując zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami sz.t. a wartością NT-proBNP u chorych z AS w badaniach przeprowadzonych na potrzeby niniejszej dysertacji, uzyskano pojedynczą acz istotną korelację pomiędzy wskaźnikiem podatności tętnic AC a wartością NT-proBNP w grupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i miała ona charakter zależności dodatniej. Ponadto stwierdzono tendencję w kierunku istotnych korelacji dodatnich wskaźników  $\beta$  (beta),  $PWV\beta$  i  $Ep$  z NT-proBNP w grupie umiarkowanej stenozy aortalnej oraz trend w kierunku istotnej zależności ujemnej ze wskaźnikiem AI w całej grupie badanej chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Weisz i wsp. [101] u chorych z AS wykazali niezależny pozytywny związek zarówno szyjnego, jak i aortalnego wskaźnika sztywności  $\beta$  (beta) z poziomem BNP, sugerując, że pacjenci z wyższym nasileniem sz.t. prezentują prawdopodobnie wyższy stopień zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej [101]. Do podobnych wniosków, także poprzez

analizę zależności pomiędzy aortalnym wskaźnikiem sztywności  $\beta$  (beta) a poziomem BNP u pacjentów z ciężką AS, doszedł zespół Rosca i wsp. [151].

Związku takiego nie potwierdzili jednak Kidher i wsp. [147], którzy u pacjentów z ciężką AS nie stwierdzili korelacji cf-PWV z wartościami BNP u tych chorych; niemniej jednak wykazali oni znamienne zależności sz.t. i objawów wady, gdzie cf-PWV okazała się być niezależnym predyktorem nasilenia objawów w klasie NYHA.

Wśród badanych w pracy doktorskiej korelacji wskaźników sz.t. z parametrami echokardiograficznymi remodelingu lewej komory u pacjentów z AS, nie wykazano ich zależności ze wskaźnikiem funkcji skurczowej lewej komory jakim jest frakcja wyrzutowa (EF).

Podobnie Weisz i wsp. u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej nie stwierdzili istotnych korelacji pomiędzy wskaźnikiem sztywności  $\beta$  (beta) ocenianym met. echo-tracking a LVEF [101], a Bruschi i wsp. [121], czy Kidher i wsp. [147] – nie wykazali takich zależności w tej populacji chorych, również w odniesieniu do wskaźnika cf-PWV.

Ale już Saeed i wsp. [128] u pacjentów z AS wykazali istotną odwrotną zależność pomiędzy cf-PWV a LVEF (znamiennie niższą frakcją wyrzutu lewej komory obserwowano przy wyższej sz.t.), choć korelacja ta, w analizie wieloczynnikowej okazała się nie być niezależną [128]. W pracy Hachicha i wsp. [99] odnajdujemy dane dotyczące parametru LVEF u bezobjawowych pacjentów z co najmniej umiarkowaną i ciężką AS, w powiązaniu ze wskaźnikiem impedancji zastawkowo-tętnicznej ( $Z_{VA}$ ), będącym miarą globalnego hemodynamicznego obciążenia LV wywieranego przez stenotyczną zastawkę aortalną, jak i czynniki naczyniowe (związane z SAC); w badaniu tym u chorych z wysokim  $Z_{VA}$  rejestrowano istotnie niższe wartości LVEF i innych wykładników funkcji lewej komory w porównaniu z chorymi z niskim  $Z_{VA}$ , autorzy ponadto potwierdzili rolę tego parametru (przy wartości  $> 3,5\text{mmHg/mL/m}^2$ ) jako predyktora istotnie związanego z gorszym rokowaniem (tj. śmiertelnością ogólną i z przyczyn s-n) u tych chorych [99]; jeszcze raz podkreślono istotną wartość tego wskaźnika u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, szczególnie w ocenie dysfunkcji LV. Natomiast Briand i wsp. [39] oceniając m.in. SAC i  $Z_{VA}$  również u chorych z umiarkowaną i ciężką AS wykazali, że  $Z_{VA}$  w analizie wieloczynnikowej była jedynym czynnikiem hemodynamicznym wykazującym niezależny związek zarówno z dysfunkcją skurczową, jak i rozkurczową LV u tych chorych; z kolei obniżony SAC u pacjentów z AS

przyczyniał się do zwiększenia częstości objawów niewydolności serca oraz ich wcześniejszej manifestacji w rozwoju choroby niż u chorych z wyższym SAC [39].

Z kolei Rosca i wsp. [151] oceniali zależności pomiędzy sztywnością tętnic a funkcją LV u pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i zachowaną frakcją wyrzutu (LVEF  $\geq$  50%); nie stwierdzili istotnych związków pomiędzy badanym aortalnym wskaźnikiem sztywności  $\beta$  (ocenionym w pomiarach echokardiograficznych) i LVEF; wykazali natomiast istotną pozytywną zależność z innym parametrem jej funkcji skurczowej, jakim jest globalne odkształcenie podłużne (ang. *global longitudinal strain*, GLS) [151]; wpisuje się to zresztą w aktualne wytyczne oceny funkcji skurczowej lewej komory [12, 152], zwracające uwagę na GLS jako wskaźnik czulszy i dedykowany ocenie subtelnej dysfunkcji lewej komory w różnych populacjach pacjentów.

Mimo tego, to jednak nadal EF lewej komory ujęta jest w obowiązującym dokumencie/wytycznych ESC dotyczących postępowania w zwężeniu zastawki aortalnej jako parametr niezbędny w ocenie chorych i ich kwalifikacji do zabiegów wymiany zastawki [12].

Kiedy mechanizmy kompensacyjne pojawiające się w odpowiedzi na zmienione warunki ciśnieniowe w lewej komorze spowodowane obecnością zwężenia zastawki aortalnej ulegną wyczerpaniu po przekroczeniu masy krytycznej przerostu mięśnia, dochodzi do obniżenia frakcji wyrzutu lewej komory. Wydaje się, że rola tego parametru w ocenie funkcji skurczowej LV będzie ulegać stopniowemu zmniejszeniu. Aktualnie już, zgodnie z wytycznymi ESC postępowania w zastawkowych wadach serca z 2021 r., to parametry globalnego odkształcenia podłużnego wskazane są jako te, które mają większą wartość prognostyczną w ocenie funkcji skurczowej LV niż frakcja wyrzutowa [12], chociaż nie ustalono ich jednolitych wartości odcięcia [152]. W dużej mierze wynika to z faktu, że u pacjentów z AS, LVEF może przez długi czas pozostawać niezmienną, pomimo zachodzących już istotnych strukturalnych i funkcjonalnych zmian w lewej komorze [150].

W niniejszej pracy doktorskiej zwracała uwagę również zaobserwowana zależność pomiędzy sztywnością tętnic a wymiarem aorty wstępującej.

Stwierdzono korelacje ujemne wskaźnika sztywności  $\beta$  (beta),  $PWV\beta$  i  $E_p$  z wymiarem opuszki aorty wstępującej w całej badanej grupie chorych z AS oraz w podgrupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej, a zależności dodatnie w grupie z ciężką AS dla wskaźnika AC. Wnioskować więc można, że u tych chorych, bardziej nasilona sz.t. wiązała się z mniejszym wymiarem opuszki aorty wstępującej. Do całości obrazu, zgodnego z opisanym powyżej,

dodać można jeszcze znamiennej ujemnej korelację pomiędzy wskaźnikiem Ep a częścią tubularną aorty wstępującej w całej badanej grupie chorych z AS oraz trend w kierunku istotnej korelacji ujemnej tego wymiaru aorty z PWV $\beta$ , a także tendencję w kierunku istotnej korelacji dodatniej aorty tubularnej z AC w całej grupie badanej.

Z kolei Weisz i wsp. u pacjentów z AS nie wykazali istotnego związku pomiędzy wskaźnikiem sztywności  $\beta$  (met. echo-tracking) a wymiarem aorty [101].

Przeciwnie Plunde i wsp. [114] oceniali wskaźniki sz.t. (CAVI, cf-PWV i ba-PWV) w grupach pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (AS), jej niedomykalnością (ang. *aortic regurgitation*, AR) i izolowanym poszerzeniem aorty wstępującej (ang. *ascending aortic dilatation*, AAD). Wskaźnik CAVI, jaki i ba-PWV wykazywały wartości istotnie wyższe u pacjentów z AAD, względem chorych z AS i AR; w odniesieniu do cf-PWV różnic takich nie stwierdzono [114]. Ponadto, o ile w grupie z AS wykazano istotny wzrost CAVI i ba-PWV (choć nie cf-PWV) po zabiegu chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej, o tyle u chorych z AAD istotnych zmian pozabiegowych w zakresie wartości wskaźników sz.t. nie potwierdzono [114]. Dane wskazujące na brak różnic w sz.t. u chorych z AAD zarówno sprzed, jak i po zabiegu wymiany aorty wstępującej, mogą pośrednio więc świadczyć o tym, że samo poszerzenie ściany aorty nie wpływa w istotny sposób na parametry sz.t. u tych chorych.

Z kolei Guala i wsp. wykazali, że sztywność aorty silnie zależy od stopnia jej dylatacji, a PWV przy poszerzeniu aorty wstępującej rośnie stopniowo (2-fazowo) wraz ze zwiększaniem wymiaru aorty; ponadto PWV jest niezależnie związane z poszerzeniem aorty wstępującej u pacjentów z BAV [153].

Ocena związku sztywności tętnic i szerokości aorty u pacjentów z wadą aortalną wymaga dalszych badań.

## **5.6. Choroby towarzyszące wpływające na sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej**

W niniejszej pracy doktorskiej przeprowadzono analizę, której celem była ocena wpływu towarzyszących chorób sercowo-naczyniowych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby wieńcowej i przewlekłej choroby nerek (CKD) na sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

W badaniu tej pracy przewlekła choroba nerek wykazała istotny wpływ na nasilenie parametrów lokalnej sztywności tętnic w badanej grupie chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Wykazano istotnie wyższe średnie wartości wskaźników sztywności  $PWV\beta$  i  $Ep$  u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i towarzyszącą CKD, w porównaniu do chorych z AS i prawidłową funkcją nerek. Również wartości wskaźnika sztywności  $\beta$  były w tej grupie chorych wyższe niż u pacjentów bez choroby nerek, jednak różnica pozostawała na granicy istotności statystycznej ( $p=0,05$ ).

Dyskusję dotyczącą zależności sztywności tętnic i wady aortalnej w obecności przewlekłej choroby nerek przedstawiono w rozdziale 5.4.

W badaniach pracy autorskiej u pacjentów z AS w całej grupie badanej nie potwierdzono istotnych różnic w nasileniu sz.t. w zależności od obecności towarzyszącego nadciśnienia tętniczego. Wykazano jednak trend w kierunku istotnie wyższych średnich wartości wskaźników  $PWV\beta$  i  $Ep$  w grupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z chorymi z tej grupy bez nadciśnienia tętniczego.

Dyskusję dotyczącą tematu nadciśnienia tętniczego w powiązaniu ze sztywnością tętnic u pacjentów z AS przeprowadzono w rozdziale 5.4. W tym miejscu zaznaczyć należy tylko, że uzyskane w niniejszej pracy wyniki najprawdopodobniej związany może być ze zbyt dużym w całej badanej grupie chorych z AS, odsetkiem pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym (tj. 85,7%), względem badanych chorych bez tego czynnika ryzyka (14,3%). Stąd trudno o ustalenie istotnych różnic w parametrach sz.t. w tych dwóch grupach pacjentów, w sytuacji tak nierównomiernego rozkładu czynnika różnicującego pomiędzy nimi.

Do podobnych wniosków doszedł również w swoim badaniu Raimundo i wsp. [113], który pomimo potwierdzenia roli SBP jako niezależnego pozytywnego predyktora zwiększonej cf-PWV, także nie wykazał istotnych różnic jego wartości pomiędzy grupami chorych z AS i nadciśnieniem tętniczym lub bez niego; w tym przypadku również odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym był duży i wynosił 80%.

Cukrzyca uznawana jest za jeden z czynników determinujących zwiększoną sztywność tętnic.

Liczne doniesienia mówią o podwyższonej sz.t. i zredukowanej podatności naczyń w cukrzycy [154]. W subpopulacji badania Hoorn wykazano, że cukrzyca (DM) była istotnie związana z obniżonym SAC [155]; udokumentowano jej istotny związek z podwyższoną sz.t. wyrażoną wysokim wskaźnikiem CAVI [156]; jak i wskaźnikiem cf-PWV [157]. Jednak w przytaczanej już analizie Cecelji i Chowieńczyka - cukrzyca jako czynnik istotnie pozytywnie związany z cf-PWV potwierdzona była jedynie w 52% prac podejmujących temat współzależności pomiędzy nimi, a nawet wśród nich siła tych związków była słaba [133].

W niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono różnic istotnych w parametrach sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności cukrzycy w całej grupie badanej chorych z AS. Wykazano jednak trend w kierunku istotnie wyższych wartości wskaźników sztywności  $\beta$ , PWV $\beta$  i Ep w grupie pacjentów z łagodną stenozą aortalną i towarzyszącą cukrzycą w porównaniu z chorymi z tej podgrupy bez towarzyszącej DM.

W dostępnej bazie wiedzy naukowej znaleźć możemy prace, których wnioski podobne są do otrzymanych w niniejszej dysertacji doktorskiej. Należy do nich np. badanie Raimundo i wsp. [113], w którym nie wykazano istotnych różnic w wartościach cf-PWV pomiędzy grupami pacjentów z AS w zależności od obecności cukrzycy; podobne wyniki przedstawiła również Weisz i wsp. – w tym przypadku sz.t. oceniano pomiarami wskaźnika  $\beta$  [101].

Opublikowano też jednak doniesienia odmienne. Istotnie wyższe wartości cf-PWV u chorych z AS i cukrzycą, w porównaniu z pacjentami bez DM wykazał Brushi i wsp. [121], jak i Saeed i wsp. [128], którzy dodatkowo potwierdzili też rolę DM jako niezależnego pozytywnego predyktora wyższych wartości cf-PWV. Są także badania, w których sz.t. oceniano inną metodą, tj. przez pomiar SAC – i również tu wykazano związek jego obniżonych wartości (czyli podwyższonej sz.t.) ze współistniejącą DM u pacjentów z AS [158].

Sztywność tętnic jest ważnym czynnikiem ryzyka i przydatnym prognostycznie markerem zdarzeń s-n, w tym choroby niedokrwiennej serca [57]. Rola wskaźnika sztywności  $\beta$  jako czynnika prognostycznego nasilenia miażdżycy w tętnicach wieńcowych u pacjentów z zawałem serca została wykazana przez Hirai i wsp. [159].

Doniesienia dotyczące zależności między sz.t. a zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych pozostają kontrowersyjne. Opublikowano zarówno prace dowodzące korelacji między zwiększoną sz.t. a nasileniem zmian miażdżycowych w łożysku wieńcowym, jak

również odnaleźć można szereg prac, które nie potwierdzają istnienia takich zależności. Odnosi się to także do omawianych wcześniej różnic w pojęciach *arteriosclerosis* i *atherosclerosis*.

Analizując zależności dotyczące związków choroby wieńcowej (CAD) ze sz.t. u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej, w niniejszej pracy doktorskiej nie stwierdzono istotnych różnic w całej grupie badanej pacjentów z AS pomiędzy chorymi z obecną CAD i bez niej. Wykazano natomiast istotnie wyższe wartości wskaźnika podatności tętnic AC w podgrupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną przy współistnieniu CAD, względem chorych z tej grupy bez rozpoznanej choroby wieńcowej. Ponadto wyższe wartości wskaźnika wzmocnienia AI stwierdzono także w grupie pacjentów z łagodną AS przy obecnej CAD porównując je do chorych z tej grupy bez CAD, dodatkowo w stosunku do tego wskaźnika AI wykazano trend w kierunku wartości istotnie wyższych przy współistnieniu CAD w całej badanej grupie chorych z AS, w porównaniu z chorymi bez CAD. Podsumowując, pacjenci z grupy badanej z ciężkim lub łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej oraz towarzyszącą chorobą wieńcową prezentowali niższe wykładniki sztywności tętnic.

Wśród pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej Weisz i wsp. nie wykazali istotnego związku wskaźnika sztywności  $\beta$  z obecnością choroby wieńcowej u tych chorych [101], a w badaniu Bruschi'ego i wsp. nie stwierdzono różnic w częstości występowania CAD u chorych z wysokim *vs* niskim cf-PWV [121].

Interesujące wyniki badań u pacjentów z AS przedstawił Raimundo i wsp. [113]; oceniając sz.t. u chorych z ciężką AS autor nie stwierdził istotnych różnic wartości cf-PWV przy podziale pacjentów na podgrupy pod względem obecności CAD; wykazał natomiast, że po zabiegu chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej taka różnica istnieje i wskazuje ona na istotnie wyższą cf-PWV i sz.t. u chorych z CAD.

### **5.7. Istnieją różnice płci w nasileniu sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.**

Zagadnienie różnic płci w dziedzinie sztywności tętnic w różnych populacjach pacjentów jest aktualnie przedmiotem wielu dociekań, jednakże u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej doniesienia na ten temat są pojedyncze.

W badaniu tej pracy doktorskiej, wśród pacjentów z AS wykazano, że kobiety prezentują wyższą sz.t. względem mężczyzn. Na wyniki takie wskazywały pomiary wszystkich analizowanych parametrów sztywności tętnic. W badaniach stwierdzono wyższe średnie wartości wskaźnika  $\beta$  (beta), PWV $\beta$  i Ep oraz niższe wartości średnie wskaźników AC i AI u kobiet, porównując je do wartości uzyskanych u mężczyzn z AS.

Warto zauważyć ponownie, że stwierdzenie wyższej sz.t. u kobiet niż u mężczyzn ze stenozą aortalną jest odmienne od wyniku uzyskiwanego zwykle u pacjentów bez tej wady zastawkowej, gdzie wyższą sz.t. prezentują mężczyźni.

Podobnie jak w pracy autorskiej zaprezentowały się wyniki badania S.Weisz i wsp. [101]. Autorzy ci u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką AS stwierdzili, że wskaźnik sztywności  $\beta$  tętnicy szyjnej jest istotnie wyższy u kobiet niż u mężczyzn; jednocześnie w tej grupie chorych wykazali niezależny związek tego parametru z płcią żeńską [101]. Podobnie Rosca i wsp. [151] potwierdzili istotnie wyższe wartości aortalnego wskaźnika sztywności  $\beta$  (oszacowanego echokardiograficznie) u kobiet w porównaniu z mężczyznami wśród pacjentów z ciężką AS. Bruschi i wsp. [121] oceniając sz.t. poprzez pomiary cf-PWV, także przedstawili wyniki podobne do przytoczonych powyżej, w których u chorych z ciężką AS wysoki wskaźnik cf-PWV (wg wyznaczonej z badania mediany) był istotnie częściej związany z płcią żeńską. Również Plunde i wsp. [114] wykazali, że u pacjentów ze stenozą aortalną istnieje odwrotna korelacja wartości wskaźnika cf-PWV z płcią męską, czyli wyższą sz.t. prezentują w tej grupie kobiety. Interesujące jest również to, co autorzy stwierdzili u tych chorych po zabiegu chirurgicznej wymiany zastawki, gdzie nie obserwowali już rejestrowanych wcześniej korelacji cf-PWV z płcią [114].

Natomiast Raimundo i wsp. [113], u pacjentów z ciężką AS nie wykazali istotnych różnic w parametrach sz.t. badanej przy pomocy pomiarów cf-PWV w zależności od płci.

Przedstawione w niniejszej pracy doktorskiej wyniki wydają się interesujące, tym bardziej, że w grupie pacjentów bez stenozy aortalnej, tj. w połączonej grupie zarówno osób zdrowych, jak i pacjentów z czynnikami ryzyka s-n i/lub CVD, uzyskane wartości parametrów sz.t. i ich zależności względem płci, okazały się odmienne niż rejestrowane u chorych z tą wadą zastawkową.

Wśród pacjentów bez stenozy aortalnej stwierdzono istotnie niższe wartości wskaźnika Ep u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Wartości wskaźnika AI pozostawały u tych kobiet istotnie wyższe, a średnie wartości wskaźnika sztywności  $\beta$  prezentowały się na granicy



istotności statystycznej ( $p=0,05$ ), będąc ponownie niższymi u kobiet. Kolejny z parametrów, tj.  $PWV\beta$ , wykazywał trend w kierunku wartości istotnie niższych u kobiet. W ocenie całościowej wskazuje to na wyższą sz.t. u mężczyzn niż u kobiet w badanej grupie pacjentów bez stenozы zastawki aortalnej.

W dostępnych opublikowanych badaniach nad różnicami płci w zakresie sz.t. w różnych populacjach pacjentów odnajdujemy wyniki zarówno zbieżne z autorskimi, jak i przeciwne.

Podobnie przedstawiają się rezultaty dużego, prospektywnego badania amerykańskiego „The Baltimore Longitudinal Study of Aging”, w którym wykazano istotnie wyższe parametry sz.t., tj.  $cf-PWV$ , u zdrowych mężczyzn w porównaniu z kobietami, a różnice te dotyczyły również osób  $>50$  r.ż. [160]. W innym badaniu, również obejmującym pozornie zdrowe osoby powyżej 60 r.ż., potwierdzono rolę  $PWV$  jako niezależnego czynnika korelującego dodatnio z płcią męską, co pozwoliło na stwierdzenie, że płeć ta jest jednym z determinantów sztywności tętnic, obok wieku czy  $MAP$  w tej grupie wiekowej [161].

Z kolei w dokumencie grupy ETIC [68], który powstawał przy udziale Ośrodka w którym powstała niniejsza praca doktorska, oceniano wskaźniki lokalnej sz.t. u ponad 1800 zdrowych uczestników, nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od płci w odniesieniu do wskaźników  $\beta$ ,  $Ep$  i  $PWV\beta$ , niezależnie od wieku badanych osób; wykazano natomiast istotnie wyższe wartości wskaźnika podatności tętnic ( $AC$ ) u mężczyzn, którzy prezentowali w związku z tym niższą sz.t. w porównaniu z kobietami, a różnica jeszcze narastała wraz z wiekiem [68].

W dużej analizie przeglądu doniesień medycznych, jakiej dokonali Cecelja i Chowienczyk [133], obejmującej 77 publikacji dotyczących sz.t. oraz jej związków z klasycznymi czynnikami ryzyka s-n, autorzy podsumowali, że w zdecydowanej większości prac płeć nie wykazywała istotnego związku ze sz.t., reprezentowaną wartościami  $cf-PWV$ . Spośród ujętych w analizie 77 badań [133], w 54 z nich oceniano korelacje  $cf-PWV$  z płcią, zależności istotne potwierdzono jedynie w 15.

Dodatkowych danych dostarczają badania różnic płci w tematyce sz.t. u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka i/lub CVD. Kruszyńska i wsp. u pacjentów z zespołem metabolicznym wykazała, że wskaźnik sztywności  $\beta$  jest istotnie wyższy u kobiet w porównaniu z mężczyznami z tej grupy [162]. Również kobiety prezentowały wyższe wartości  $PWV$  u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST [163]. Łoboz-Rudnicka i wsp. w grupie pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka s-n, stwierdziła niższe wartości

wskaźnika podatności tętnic (AC), czyli wyższą sz.t. ponownie u kobiet; w charakterystyce całej grupy badanej nie wykazano różnic względem płci w odniesieniu do wskaźników  $\beta$  i Ep, okazały się one jednak istotne po uwzględnieniu wieku, wówczas młode kobiety < 45 r.ż. prezentowały niższe parametry sz.t. względem mężczyzn w tej grupie wiekowej [164].

Wyniki takie są zgodne z przedstawionymi wcześniej danymi, mówiącymi o istotnie niższej sz.t. u kobiet w porównaniu z mężczyznami tylko w okresie przedmenopauzalnym. Takie doniesienia dotyczą np. wskaźnika CAVI – istotnie niższego w grupie kobiet niż u mężczyzn w przedziale wiekowym 30-59 lat, czego nie obserwowano już po przekroczeniu granicy 60 lat [165], lub wskaźnika sztywności aorty u młodych kobiet, który początkowo istotnie niższy, w wieku pomenopauzalnym okazywał się znamienne wyższy niż u mężczyzn w odpowiednich przedziałach wiekowych [166].

Żeńskie hormony płciowe mają wpływ kardioprotekcyjny. Badania epidemiologiczne ujawniają, że kobiety w okresie przedmenopauzalnym wykazują mniejsze narażenie na rozwój chorób s-n niż mężczyźni w porównywalnym wieku [167]. Niejako „ochronnie” hormony te wpływają również na sz.t. Do czasu okołomenopauzalnego to u mężczyzn stwierdza się wyższe wykładniki sz.t. Wykazano, że stan menopauzy jest u kobiet niezależnym czynnikiem nasilającym związany z wiekiem wzrost sztywności tętnic, mierzony ba-PWV [168], a spadek podatności tętnic jest ewidentny w okresie przejściowym/okołomenopauzalnym [169]. Rolę żeńskich hormonów płciowych potwierdza też badanie, w którym wykazano, że u kobiet po menopauzie wartości wskaźnika sztywności  $\beta$  wzrastały liniowo wraz z wiekiem, natomiast u tych, które stosowały w tym czasie hormonalną terapię zastępczą - były istotnie niższe w porównaniu z pacjentkami bez takiej terapii [170]. Sugeruje to, że obniżenie stężenia żeńskich hormonów płciowych wpływa dodatkowo na zależny od wieku proces sztywnienia tętnic [171]. W analizie DuPont’a i wsp. [167] poza czynnikami nasilającymi sz.t. wspólnymi dla obu płci, wskazano na kilka takich, które odgrywają rolę w patofizjologii sz.t. jedynie u mężczyzn (np. spadek stężenia testosteronu) lub u kobiet (np. stan przedrzucawkowy, endometrioza, zespół policystycznych jajników, większa niż u mężczyzn częstość występowania schorzeń autoimmunologicznych promujących m.in. bardziej nasilony przewlekły stan zapalny), które w efekcie mogą wpływać na odmierności płci w odniesieniu do sz.t.

Znaczącą pozycję w tej tematyce, w tym również w odniesieniu do AS, zajmuje publikacja Coutinho i wsp. [172], którzy wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u kobiet (w porównaniu z mężczyznami) wykazali wyższe wartości centralnego PP, aortalnej

impedancji zastawkowo-tętniczej ( $Z_{VA}$ ) i wskaźnika wzmocnienia  $AIx$ ; na podstawie przeprowadzonych analiz wysunięto wnioski, że wyższa sz.t. stwierdzana u kobiet (szczególnie starszych) wydaje się odgrywać rolę w patofizjologii tych schorzeń, wśród których często to właśnie kobiety stanowią zdecydowaną większość populacji, a należą do nich m.in. izolowane nadciśnienie skurczowe, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory czy niskogradentowa, niskoprzepływowa stenoza aortalna [172].

## 6. WNIOSKI

1. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest wyższa niż u osób zdrowych.
2. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest niższa niż u chorych bez stenozы aortalnej, a z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, i/lub towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.
3. Nie stwierdza się zależności pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.
4. Czynnikiemami wpływającymi na sztywność tętnic u chorych ze stenozą aortalną są wiek, parametry ciśnienia tętniczego i funkcji nerek.
5. Wykazano istnienie zależności pomiędzy sztywnością tętnic a dysfunkcją rozkurczową lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.
6. Istnieją różnice płci w nasileniu sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Wśród pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej wyższą sztywność tętnic stwierdza się u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

## 7. OGRANICZENIA PRACY

1. W badaniu niniejszej pracy duża część pacjentów miała postawione rozpoznanie stenozы ciężkiej, a w związku z tym najczęściej kierowana była do dalszego leczenia zabiegowego. Nie dokonano ponownej oceny sztywności tętnic u tych chorych po przeprowadzonej wymianie zastawki aortalnej. Mogłoby to wnieść dodatkowe informacje dotyczące obserwacji sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną i byłoby cennym uzupełnieniem całokształtu badań. Pozostaje to więc celem dalszych planowanych projektów w tym zagadnieniu.
2. W metodologii pracy przy obliczeniach parametrów lokalnej sztywności tętnic pomiarów dokonywano na tętnicy szyjnej, natomiast wprowadzane do aparatu wartości ciśnienia tętniczego pochodziły z pomiarów uzyskiwanych sfigmomanometrem z tętnicy ramieniowej. W badaniu tym głównie jednak oceniano pacjentów z populacji wieku średniego i starszego, w której przyjmuje się, że efekt amplifikacji ciśnienia tętna pomiędzy tymi tętnicami ma jedynie niewielki wpływ na uzyskiwane wartości pomiarów, a w związku z tym również na obliczane przez aparat wartości wskaźników sztywności tętnic.
3. Badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku oraz dotyczyło jedynie rasy kaukaskiej.

## 8. ZALETY PRACY

1. Niniejsza praca jest jedną z niewielu podejmujących zagadnienie sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
2. Praca wpisuje się w aktualny nurt postrzegania zwężenia zastawki aortalnej nie jako izolowanego schorzenia ograniczonego tylko do zastawki, ale jako złożonej choroby, na której całościowy obraz kliniczny wpływają 3 komponenty: zastawka aortalna, lewa komora serca i układ naczyniowy.
3. Oceny lokalnej sztywności tętnicy szyjnej dokonywano łatwo dostępną, prostą, przyłóżkową, ultrasonograficzną metodą pomiaru echo-tracking, która przy użyciu aplikacji e-Tracking pozwala na uzyskanie dokładnych obrazów wysokiej rozdzielczości oraz precyzyjnych pomiarów, dokonywanych przez aparat, wartości wskaźników sztywności tętnic, spośród których wskaźnik sztywności  $\beta$  (beta) jest parametrem niezależnym od ciśnienia tętniczego w momencie pomiaru, co dodatkowo podnosi jego wartość w ocenie tych wskaźników.
4. Praca wskazuje na istniejące różnice płci w sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Zwraca uwagę na konieczność podejmowania analiz różnic płci w różnych stanach kardiologicznych.
5. Mocną zaletą pracy jest wnikliwa i pogłębiona analiza statystyczna.

## 9. STRESZCZENIE

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) to najczęstsza nabyta wada zastawkowa serca. AS nie jest aktualnie postrzegane jako izolowana choroba samej zastawki, ale jako złożone schorzenie, na którego całościowy obraz kliniczny wpływają 3 komponenty: zastawka aortalna, lewa komora serca oraz układ naczyniowy. Do zwiększenia oporu naczyniowego w istotnej mierze przyczynia się sztywność tętnic (sz.t.).

W ostatnich latach podkreśla się rolę sz.t. jako niezależnego silnego predyktora zdarzeń sercowo-naczyniowych (s-n) oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny.

Niewiele jest prac poświęconych ocenie sz.t. u chorych ze stenozą aortalną, a ich wyniki są niejednoznaczne. W niniejszej pracy doktorskiej podjęto ocenę sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

### **Cele pracy:**

1. Ocena parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami lokalnej sztywności tętnic a stopniem zaawansowania stenozy aortalnej.
3. Identyfikacja czynników wpływających na lokalną sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
4. Ocena wpływu chorób współistniejących, zwiększających ryzyko s-n na nasilenie sztywności tętnic u pacjentów z rozpoznaną stenozą aortalną.
5. Zbadanie zależności pomiędzy wskaźnikami lokalnej sztywności tętnic a echokardiograficznymi parametrami przebudowy lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.
6. Zbadanie różnic płci w zakresie parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

### **Material i metody.**

Grupę badaną (B) stanowiło 112 pacjentów (średnia wieku 73,9 lat) ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych na 3 podgrupy względem zaawansowania wady na stenozę łagodną (B1), umiarkowaną (B2) i ciężką (B3).

Do grupy kontrolnej (K) włączono 60 pacjentów, w wieku średnim 64,2 lata, bez stwierdzonego zwężenia zastawki aortalnej, z obecnymi czynnikami ryzyka s-n, i/lub chorobami układu s-n. W skład grupy zdrowej (Z) wchodziło 44 ochotników (średni wiek 47,1 lat) bez towarzyszących chorób przewlekłych czy znanych do tej pory czynników ryzyka s-n.

U każdego badanego przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, analizy biochemiczne, badanie USG serca i badanie sztywności tętnicy szyjnej metodą echo-tracking z użyciem aplikacji e-Tracking wysokiej rozdzielczości. Oceniano następujące parametry sz.t.: wskaźnik sztywności beta ( $\beta$ ), lokalną jednopunktową prędkość fali tętna (PWV $\beta$ ), moduł Petersona (Ep), wskaźnik podatności tętnic (AC) i wskaźnik wzmocnienia (AI).

### **Wyniki.**

W grupie B w porównaniu z grupą Z stwierdzono istotnie wyższe wartości średnie wskaźników sztywności:  $\beta$  ( $6,8 \pm 2,9$  vs  $5,4 \pm 1,4$ ;  $p=0,01$ ), PWV $\beta$  ( $5,8 \pm 1,2$ m/s vs  $5,1 \pm 0,7$ m/s;  $p < 0,001$ ) oraz Ep ( $96,1 \pm 41,9$ kPa vs  $71,6 \pm 18,1$ kPa;  $p < 0,001$ ).

W porównaniu z pacjentami z grupy K chorzy z grupy B wykazywali istotnie statystycznie niższe średnie wartości wskaźników sztywności tętnic:  $\beta$ , PWV $\beta$  oraz Ep (B vs K odpowiednio:  $6,8 \pm 2,9$  vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p < 0,001$ ;  $5,8 \pm 1,2$ m/s vs  $6,6 \pm 1,3$ m/s,  $p < 0,001$  i  $96,1 \pm 41,9$ kPa vs  $126,6 \pm 48,6$ kPa,  $p < 0,001$ ). Z kolei średnie wartości wskaźników AC i AI były w grupie B znamienne wyższe niż w grupie K (odpowiednio:  $1,0 \pm 0,6$ mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0,7 \pm 0,2$ mm<sup>2</sup>/kPa,  $p < 0,001$  i  $21,3 \pm 18,4\%$  vs  $15,9 \pm 16,2\%$ ,  $p=0,02$ ).

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wskaźnikami lokalnej sz.t. a klasycznymi parametrami echokardiograficznymi zaawansowania AS: maksymalna szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną, maksymalny i średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną.

Do czynników wpływających na sz.t. u chorych z AS należał wiek (istotne pozytywne korelacje wykazano dla wskaźnika sztywności  $\beta$  [ $r=0,19$ ,  $p=0,049$ ], a negatywne dla wskaźnika AI [ $r= -0,21$ ,  $p=0,02$ ]), parametry ciśnienia tętniczego krwi (stwierdzono zależności wprost proporcjonalne wartości wskaźników sztywności PWV $\beta$  i Ep ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (SBP) [odpowiednio  $r=0,34$ ,  $p=0,001$  i  $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ], rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (DBP) [odpowiednio  $r=0,27$ ,  $p=0,001$  i  $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ] i ciśnieniem tętna (PP) [odpowiednio  $r=0,28$ ,  $p=0,001$  i  $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ], w



przypadku wskaźnika sztywności  $\beta$  zależności takie dotyczyły PP [ $r=0,23$ ,  $p=0,01$ ], a wobec wskaźnika AC wykazane korelacje z SBP, DBP i PP miały charakter ujemny [odpowiednio  $r=-0,38$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,27$ ,  $p=0,001$  i  $r=-0,32$ ,  $p=0,001$ ], a także funkcji nerek (wykazano istotne negatywne korelacje z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) dla wskaźników sztywności  $\beta$ , PWV $\beta$  i Ep [odpowiednio  $r=-0,22$ ,  $p=0,02$ ;  $r=-0,23$ ,  $p=0,01$  i  $r=-0,26$ ,  $p=0,01$ ]).

Stwierdzono zależność między sz.t. a dysfunkcją rozkurczową lewej komory. Wykazano istotną negatywną korelację wskaźnika AI z rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej u chorych z AS w grupie B3 ( $r=-0,36$ ,  $p=0,01$ ), a znamiennej zależność pozytywną dla PWV $\beta$  w grupie B2 ( $r=0,38$ ,  $p=0,049$ ).

W grupie B wykazano istotnie wyższe wartości średnie wskaźników sz.t.:  $\beta$ , PWV $\beta$  i Ep u kobiet, w porównaniu z mężczyznami w tej grupie chorych (odpowiednio  $7,86 \pm 3,14$  vs  $6,02 \pm 2,34$ ,  $p=0,001$ ; oraz  $6,17 \pm 1,33$ m/s vs  $5,51 \pm 1,03$ m/s,  $p=0,001$  i  $110,29 \pm 46,32$ kPa vs  $85,08 \pm 34,68$ kPa,  $p=0,001$ ); z kolei wartości średnie wskaźników AC i AI w grupie B były u kobiet istotnie niższe niż u mężczyzn (odpowiednio  $0,89 \pm 0,65$ mm<sup>2</sup>/kPa vs  $1,1 \pm 0,47$ mm<sup>2</sup>/kPa,  $p=0,001$  oraz  $16,79 \pm 16,59$ % vs  $24,87 \pm 19,01$ %,  $p=0,01$ ).

### **Wnioski.**

1. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest wyższa niż u osób zdrowych.
2. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest niższa niż u chorych bez stenozy aortalnej, a z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, i/lub towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.
3. Nie stwierdza się zależności pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.
4. Czynnikiem wpływającym na sztywność tętnic u chorych ze stenozą aortalną są wiek, parametry ciśnienia tętniczego i funkcji nerek.
5. Wykazano istnienie zależności pomiędzy sztywnością tętnic a dysfunkcją rozkurczową lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

6. Istnieją różnice płci w nasileniu sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Wśród pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej wyższą sztywność tętnic stwierdza się u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

## **10.ABSTRACT**

### **Introduction**

Aortic stenosis (AS) is the most prevalent degenerative valvular heart disease. Nowadays AS is no longer considered as an isolated disease of the valve itself, but it is rather a complex condition consisting of 3 components on an equal position: aortic valve, left ventricle and the vascular system. Increased arterial stiffness is one of the factors affecting vascular resistance and afterload.

According to the current clinical practice arterial stiffness is a significant independent predictor of cardio-vascular events and all-cause mortality.

There are few studies about arterial stiffness in aortic stenosis, and their results are inconclusive. In this study an assessment of arterial stiffness in patients with aortic stenosis was undertaken.

### **Objectives**

The aims of this study were to:

1. evaluate local arterial stiffness parameters in patients with aortic stenosis
2. estimate the correlations between local stiffness parameters and severity of the aortic valve disease
3. determine factors affecting the local arterial stiffness in patients with aortic stenosis
4. assess the impact of other cardiovascular risk-increasing diseases on the arterial stiffness intensity in patients with aortic stenosis
5. investigate the relationship between local arterial stiffness indicators and echocardiographic parameters involving left ventricle remodeling and functional changes in patients with aortic stenosis
6. assess sex-based differences in arterial stiffness parameters in patients with aortic stenosis

### **Material and methods**

The study group (B) included 112 patients (mean age 73.9 years) with aortic stenosis, who were divided, according to severity of valvular heart disease, into 3 subgroups: mild (B1), moderate (B2) and severe (B3) aortic stenosis.

The control group (K) consisted of 60 participants, mean age 64.2 years, without diagnosed aortic stenosis, but with current cardiovascular risk factors, and/or with cardiovascular diseases.

The healthy group (Z) consisted of 44 volunteers (mean age 47.1 years) without any chronic diseases or known cardiovascular risk factors.

Each subject underwent a medical history and physical examination, biochemical analyses, cardiac ultrasound examination and carotid artery stiffness assessment by echo-tracking method using the high-resolution e-Tracking application. The following arterial stiffness parameters were assessed: beta stiffness index ( $\beta$ ), local one-point pulse wave velocity (PWV $\beta$ ), elastic Peterson modulus (Ep), arterial compliance (AC) and augmentation index (AI).

## Results

The study group (B) presented significantly higher mean values of  $\beta$  stiffness index ( $6.8 \pm 2.9$  vs  $5.4 \pm 1.4$ ;  $p = 0.01$ ), PWV $\beta$  ( $5.8 \pm 1.2$ m/s vs  $5.1 \pm 0.7$ m/s;  $p < 0.001$ ) and Ep ( $96.1 \pm 41.9$ kPa vs  $71.6 \pm 18.1$ kPa;  $p < 0.001$ ) compared with healthy group (Z).

Compared with the control group (K) patients from the study group (B) showed significantly lower mean values of arterial stiffness indices (B vs K respectively:  $6.8 \pm 2.9$  vs  $9.3 \pm 3.2$ ,  $p < 0.001$ ;  $5.8 \pm 1.2$ m/s vs  $6.6 \pm 1.3$ m/s,  $p < 0.001$  and  $96.1 \pm 41.9$ kPa vs  $126.6 \pm 48.6$ kPa,  $p < 0.001$ ). Whereas AC and AI parameters were significantly higher in study group (B) than in control group (K) ( $1.0 \pm 0.6$ mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0.7 \pm 0.2$ mm<sup>2</sup>/kPa,  $p < 0.001$  and  $21.3 \pm 18.4\%$  vs  $15.9 \pm 16.2\%$ ,  $p = 0.02$  respectively).

No significant correlations were found between local arterial stiffness parameters and classic echocardiographic parameters of aortic valve stenosis severity: maximum peak flow velocity, peak and mean transvalvular pressure gradient.

Among the factors affecting arterial stiffness in patients with aortic stenosis are age, blood pressure parameters and kidney function. For age significant positive correlations were found with stiffness  $\beta$  index [ $r = 0.19$ ,  $p = 0.049$ ], and negative ones with AI [ $r = -0.21$ ,  $p = 0.02$ ]. For blood pressure parameters positive associations were found between arterial stiffness indices like PWV $\beta$  and Ep, and systolic blood pressure (SBP) [ $r = 0.34$ ,  $p = 0.001$  and  $r = 0.39$ ,  $p = 0.001$  respectively], diastolic blood pressure (DBP) [ $r = 0.27$ ,  $p = 0.001$  and  $r = 0.22$ ,  $p = 0.02$  respectively] and pulse pressure (PP) [ $r = 0.28$ ,  $p = 0.001$  and  $r = 0.39$ ,  $p = 0.001$  respectively],

between  $\beta$  stiffness index such relationship has been confirmed with PP [ $r=0.23$ ,  $p=0.01$ ], and for AC there were significant negative correlations with SBP, DBP and PP [ $r=-0.38$ ,  $p=0.001$ ;  $r=-0.27$ ,  $p=0.001$  and  $r=-0.32$ ,  $p=0.001$  respectively]. For kidney function significant negative associations were found between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and arterial stiffness parameters like  $\beta$  stiffness index, PWV $\beta$  and Ep [ $r=-0.22$ ,  $p=0.02$ ;  $r=-0.23$ ,  $p=0.01$  and  $r=-0.26$ ,  $p=0.01$  respectively].

There was also a significant correlation between arterial stiffness and left ventricle diastolic dysfunction. A relevant negative association was observed between AI and diastolic dysfunction in group B3 (patients with severe aortic stenosis;  $r=-0.36$ ,  $p=0.01$ ), and for PWV $\beta$  index a significant positive correlation was confirmed in B2 group (patients with moderate aortic stenosis ( $r=0.38$ ,  $p=0.049$ )).

Among patients with aortic stenosis women presented significantly higher mean values of arterial stiffness indices:  $\beta$ , PWV $\beta$  and Ep, compared to men in this group ( $7.86 \pm 3.14$  vs  $6.02 \pm 2.34$ ,  $p=0.001$ ;  $6.17 \pm 1.33$  m/s vs  $5.51 \pm 1.03$  m/s,  $p=0.001$  and  $110.29 \pm 46.32$  kPa vs  $85.08 \pm 34.68$  kPa,  $p=0.001$  respectively); whereas mean values of AC and AI were in women significantly lower than in men ( $0.89 \pm 0.65$  mm<sup>2</sup>/kPa vs  $1.1 \pm 0.47$  mm<sup>2</sup>/kPa,  $p=0.001$  and  $16.79 \pm 16.59\%$  vs  $24.87 \pm 19.01\%$ ,  $p=0.01$  respectively).

## Conclusions

1. Arterial stiffness is higher in patients with aortic stenosis compared with healthy subjects.
2. Patients with aortic stenosis presented lower arterial stiffness parameters than patients without this valve disease, but with current cardiovascular risk factors, and/or cardiovascular diseases.
3. There was no relationship between arterial stiffness indices and the severity of aortic valve disease.
4. Factors affecting arterial stiffness in patients with aortic stenosis are age, blood pressure parameters and kidney function.
5. A significant correlation between arterial stiffness and left ventricle diastolic dysfunction was found in patients with aortic stenosis.

6. There are sex-based differences in the severity of arterial stiffness in patients with aortic stenosis. Among patients with this valvular heart disease women presented increased arterial stiffness parameters compared to men.

## 11.PIŚMIENNIC TWO

[1] A. S. Go *et al.*, “Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 127, no. 1, Jan. 2013, doi: 10.1161/CIR.0B013E31828124AD.

[2] G. W. Eveborn, H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde, and K. Rasmussen, “The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study,” *Heart*, vol. 99, no. 6, pp. 396–400, Mar. 2013, doi: 10.1136/HEARTJNL-2012-302265.

[3] R. Rosenhek *et al.*, “Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis,” *N Engl J Med*, vol. 343, no. 9, pp. 611–617, Aug. 2000, doi: 10.1056/NEJM200008313430903.

[4] B. H. Grimard, R. E. Safford, and E. L. Burns, “Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment,” *Am Fam Physician*, vol. 93, no. 5, pp. 371–378, 2016, Accessed: Nov. 01, 2022. [Online]. Available: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)

[5] S. Kwon, A. Gopal, and P. Magnusson, “Hemodynamic Classifications of Aortic Stenosis and Relevance to Prognosis,” in *Aortic Stenosis - Current Perspectives*, IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/INTECHOPEN.86707.

[6] E. Braunwald, “On the natural history of severe aortic stenosis,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 15, no. 5, pp. 1018–1020, 1990, doi: 10.1016/0735-1097(90)90235-H.

[7] R. Rosenhek *et al.*, “Natural history of very severe aortic stenosis,” *Circulation*, vol. 121, no. 1, pp. 151–156, Jan. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.

[8] M. Rana, “Aortic Valve Stenosis: Diagnostic Approaches and Recommendations of the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease-A Review of the Literature HHS Public Access,” *Cardiol Cardiovasc Med*, vol. 6, no. 3, pp. 315–324, 2022, doi: 10.26502/fccm.92920267.

[9] C. M. Otto *et al.*, “Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome,” *Circulation*, vol. 95, no. 9, pp. 2262–2270, 1997, doi: 10.1161/01.CIR.95.9.2262.

[10] B. A. Carabello, “Timing of valve replacement in aortic stenosis. Moving closer to perfection,” *Circulation*, vol. 95, no. 9, pp. 2241–2243, 1997, doi: 10.1161/01.CIR.95.9.2241.

- [11] M. Banovic *et al.*, “Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial,” *Circulation*, vol. 145, no. 9, pp. 648–658, Mar. 2022, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639.
- [12] V. A *et al.*, “2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease,” *Eur Heart J*, vol. 43, no. 7, pp. 561–632, Feb. 2022, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB395.
- [13] J. Mesnier, V. Panagides, J. Nuche, and J. Rodés-Cabau, “Evolving Indications of Transcatheter Aortic Valve Replacement—Where Are We Now, and Where Are We Going,” *J Clin Med*, vol. 11, no. 11, p. 3090, Jun. 2022, doi: 10.3390/JCM11113090.
- [14] W. C. Roberts and J. M. Ko, “Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation,” *Circulation*, vol. 111, no. 7, pp. 920–925, Feb. 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5.
- [15] P. Faggiano, F. Antonini-Canterin, F. Baldessin, R. Lorusso, A. D’Aloia, and L. Dei Cas, “Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis,” *Cardiovasc Ultrasound*, vol. 4, no. 27, Jul. 2006, doi: 10.1186/1476-7120-4-27.
- [16] R. v. Freeman and C. M. Otto, “Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies,” *Circulation*, vol. 111, no. 24, pp. 3316–3326, Jun. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738.
- [17] N. M. Rajamannan, R. O. Bonow, and S. H. Rahimtoola, “Calcific aortic stenosis: an update,” *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, vol. 4, no. 5, pp. 254–262, May 2007, doi: 10.1038/NCPCARDIO0827.
- [18] M. P. B. de Oliveira Sá *et al.*, “Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification,” *Curr Atheroscler Rep*, vol. 22, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.1007/S11883-020-0821-7.
- [19] K. D. Boudoulas, B. Wolfe, Y. Ravi, S. Lilly, H. N. Nagaraja, and C. B. Sai-Sudhakar, “The aortic stenosis complex: aortic valve, atherosclerosis, aortopathy,” *J Cardiol*, vol. 65, no. 5, pp. 377–382, May 2015, doi: 10.1016/J.JJCC.2014.12.021.
- [20] J. H. Chen and C. A. Simmons, “Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix



mechanics cues,” *Circ Res*, vol. 108, no. 12, pp. 1510–1524, Jun. 2011, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.

[21] M. R. Dweck, N. A. Boon, and D. E. Newby, “Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 60, no. 19, pp. 1854–1863, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.JACC.2012.02.093.

[22] A. Schwarz, G. A. Bonaterra, H. Schwarzbach, and R. Kinscherf, “Oxidized LDL-induced JAB1 influences NF- $\kappa$ B independent inflammatory signaling in human macrophages during foam cell formation,” *J Biomed Sci*, vol. 24, no. 1, pp. 1–12, Feb. 2017, doi: 10.1186/S12929-017-0320-5.

[23] B. R. Lindman *et al.*, “Calcific aortic stenosis,” *Nature Reviews Disease Primers* 2, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.6.

[24] P. A. Price, D. Toroian, and W. S. Chan, “Tissue-nonspecific alkaline phosphatase is required for the calcification of collagen in serum: a possible mechanism for biomineralization,” *J Biol Chem*, vol. 284, no. 7, pp. 4594–4604, Feb. 2009, doi: 10.1074/JBC.M803205200.

[25] A. S. V. Shah *et al.*, “Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis,” *Circulation*, vol. 130, no. 18, pp. 1607–1616, 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085.

[26] L. Tastet *et al.*, “Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, no. 4, pp. 550–563, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.JACC.2019.04.065.

[27] E. A. Prihadi, E. M. Vollema, A. C. T. Ng, N. Ajmone Marsan, J. J. Bax, and V. Delgado, “Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis,” *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 20, no. 7, pp. 740–748, Jul. 2019, doi: 10.1093/EHJCI/JEZ004.

[28] F. Ilardi *et al.*, “Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome,” *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 21, no. 4, pp. 408–416, Apr. 2020, doi: 10.1093/EHJCI/JEZ215.

[29] T. Pawade *et al.*, “Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis,” *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 11, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007146.

- [30] M. A. Clavel *et al.*, “The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, no. 24, pp. 2329–2338, Dec. 2013, doi: 10.1016/J.JACC.2013.08.1621.
- [31] J. Bergler-Klein *et al.*, “Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis,” *Circulation*, vol. 109, no. 19, pp. 2302–2308, May 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18.
- [32] M. A. Clavel *et al.*, “B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 19, pp. 2016–2025, May 2014, doi: 10.1016/J.JACC.2014.02.581.
- [33] H. Baumgartner *et al.*, “Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography,” *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 18, no. 3, pp. 254–275, Mar. 2017, doi: 10.1093/EHJCI/JEW335.
- [34] P. J. Currie *et al.*, “Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients,” *Circulation*, vol. 71, no. 6, pp. 1162–1169, 1985, doi: 10.1161/01.CIR.71.6.1162.
- [35] M. Smith, O. Kwan, and DeMaria AN, “Value and limitations of continuous-wave Doppler echocardiography in estimating severity of valvular stenosis - PubMed,” *JAMA*, vol. 255, pp. 3145–3151, 1986, Accessed: Nov. 06, 2022. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3702026/>
- [36] D. Rusinaru, D. Malaquin, S. Maréchaux, N. Debry, and C. Tribouilloy, “Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis With Preserved LVEF,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 8, no. 7, pp. 766–775, Jul. 2015, doi: 10.1016/J.JCMG.2015.01.023.
- [37] D. Rusinaru *et al.*, “Normative Reference Values of Cardiac Output by Pulsed-Wave Doppler Echocardiography in Adults,” *Am J Cardiol*, vol. 140, pp. 128–133, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2020.10.046.

[38] C. M. Otto, “Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 47, no. 11, pp. 2141–2151, Jun. 2006, doi: 10.1016/J.JACC.2006.03.002.

[39] M. Briand *et al.*, “Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 46, no. 2, pp. 291–298, Jul. 2005, doi: 10.1016/J.JACC.2004.10.081.

[40] M. S. Annabi *et al.*, “Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 71, no. 5, pp. 475–485, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.JACC.2017.11.052.

[41] Z. Hachicha, J. G. Dumesnil, P. Bogaty, and P. Pibarot, “Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival,” *Circulation*, vol. 115, no. 22, pp. 2856–2864, Jun. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668681.

[42] R. A. Nishimura *et al.*, “2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 22, Jun. 2014, doi: 10.1016/J.JACC.2014.02.536.

[43] A. B. Rossebø *et al.*, “Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis,” *N Engl J Med*, vol. 359, no. 13, pp. 1343–1356, Sep. 2008, doi: 10.1056/NEJMOA0804602.

[44] C. M. Otto and B. Prendergast, “Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction,” *N Engl J Med*, vol. 371, no. 8, pp. 744–756, Aug. 2014, doi: 10.1056/NEJMRA1313875.

[45] D. R. Holmes, J. B. Rich, W. A. Zoghbi, and M. J. Mack, “The heart team of cardiovascular care,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, no. 9, pp. 903–907, 2013, doi: 10.1016/J.JACC.2012.08.1034.

[46] R. Lee *et al.*, “Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America,” *Ann Thorac Surg*, vol. 91, no. 3, pp. 677–684, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2010.11.009.

- [47] S. Piérard *et al.*, “Impact of preoperative symptoms on postoperative survival in severe aortic stenosis: implications for the timing of surgery,” *Ann Thorac Surg*, vol. 97, no. 3, pp. 803–809, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2013.08.059.
- [48] R. Rosenhek, G. Maurer, and H. Baumgartner, “Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis?,” *Eur Heart J*, vol. 23, no. 18, pp. 1417–1421, Sep. 2002, doi: 10.1053/EUHJ.2002.3163.
- [49] M. B. Leon *et al.*, “Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery,” *N Engl J Med*, vol. 363, no. 17, pp. 1597–1607, Oct. 2010, doi: 10.1056/NEJMOA1008232.
- [50] C. R. Smith *et al.*, “Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients,” *N Engl J Med*, vol. 364, no. 23, pp. 2187–2198, Jun. 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1103510.
- [51] R. R. Makkar *et al.*, “Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement,” *N Engl J Med*, vol. 382, no. 9, pp. 799–809, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA1910555.
- [52] M. J. Reardon *et al.*, “Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients,” *N Engl J Med*, vol. 376, no. 14, pp. 1321–1331, Apr. 2017, doi: 10.1056/NEJMOA1700456.
- [53] S. Laurent *et al.*, “Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications,” *Eur Heart J*, vol. 27, no. 21, pp. 2588–2605, Nov. 2006, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHL254.
- [54] C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, “Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, no. 13, pp. 1318–1327, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.JACC.2009.10.061.
- [55] Y. Ben-Shlomo *et al.*, “Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 7, pp. 636–646, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.JACC.2013.09.063.

- [56] A. Redheuil *et al.*, “Proximal aortic distensibility is an independent predictor of all-cause mortality and incident CV events: the MESA study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, no. 24, pp. 2619–2629, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.JACC.2014.09.060.
- [57] V. V. S. Bonarjee, “Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 5, Jun. 2018, doi: 10.3389/FCVM.2018.00064.
- [58] M. F. O’Rourke, *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
- [59] S. Laurent, M. Briet, and P. Boutouyrie, “Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials,” *Hypertension*, vol. 60, no. 2, pp. 518–522, Aug. 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194456.
- [60] C. Palombo and M. Kozakova, “Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications,” *Vascul Pharmacol*, vol. 77, pp. 1–7, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.VPH.2015.11.083.
- [61] P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, and S. Laurent, “Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention,” *Hypertension*, vol. 54, pp. 3–10, 2009, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
- [62] B. C. van Bussel *et al.*, “Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period,” *Hypertension*, vol. 58, no. 4, pp. 588–595, Oct. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174557.
- [63] C. D. A. Stehouwer, R. M. A. Henry, and I. Ferreira, “Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease,” *Diabetologia*, vol. 51, no. 4, pp. 527–539, Apr. 2008, doi: 10.1007/S00125-007-0918-3.
- [64] C. Napoli, F. de Nigris, and W. Palinski, “Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall,” *J Cell Biochem*, vol. 82, no. 4, pp. 674–682, 2001, doi: 10.1002/JCB.1198.
- [65] A. Cagnina *et al.*, “Atherosclerosis--an inflammatory disease,” *N Engl J Med*, vol. 340, no. 2, pp. 302–309, May 1999, doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
- [66] M. E. Safar *et al.*, “Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness,” *Hypertension*, vol. 72, no. 4, pp. 796–805, 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.

- [67] I. Sohn and C.-J. Kim, "Modulation of renin-angiotensin system and arterial stiffness: evidence from clinical trials," *Curr Hypertens Rev*, vol. 10, no. 1, pp. 37–40, Dec. 2014, doi: 10.2174/157340211001141111160311.
- [68] T. Uejima *et al.*, "Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking," *J Hum Hypertens*, vol. 34, no. 3, pp. 214–222, Mar. 2020, doi: 10.1038/S41371-019-0228-5.
- [69] S. J. Zieman, V. Melenovsky, and D. A. Kass, "Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 25, no. 5, pp. 932–943, May 2005, doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
- [70] U. Cieřlik-Guerra, "Metody pomiaru sztywnořci tętnic ," *Nadciřnienie Tętnicze*, vol. 15, no. 1, pp. 42–48, 2011.
- [71] L. M. Van Bortel *et al.*, "Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures," *Am J Hypertens*, vol. 15, no. 5, pp. 445–452, 2002, doi: 10.1016/S0895-7061(01)02326-3.
- [72] N. A. Shirwany and M. H. Zou, "Arterial stiffness: a brief review," *Acta Pharmacol Sin*, vol. 31, no. 10, pp. 1267–1276, Oct. 2010, doi: 10.1038/APS.2010.123.
- [73] R. C. Johnson, J. A. Leopold, and J. Loscalzo, "Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications," *Circ Res*, vol. 99, no. 10, pp. 1044–1059, Nov. 2006, doi: 10.1161/01.RES.0000249379.55535.21.
- [74] M. F. O'Rourke, "How stiffening of the aorta and elastic arteries leads to compromised coronary flow," *Heart*, vol. 94, no. 6, pp. 690–691, Jun. 2008, doi: 10.1136/HRT.2007.134791.
- [75] J. Bramwell and A. Hill, "The velocity of the pulse wave in man ," *Proc R Soc Lond Ser B*, vol. 93, pp. 298–306, 1926.
- [76] I. B. Wilkinson, J. R. Cockcroft, and D. J. Webb, "Pulse wave analysis and arterial stiffness," *J Cardiovasc Pharmacol* , vol. 32, no. 3, pp. S33-7, 1998.
- [77] J. Jaroch *et al.*, "Echo tracking i wave intensity - nowe, nieinwazyjne metody w ocenie funkcji naczyń," *Polski Przegląd Kardiologiczny*, vol. 10, no. 2, pp. 137–143, 2008.

- [78] G. F. Mitchell *et al.*, “Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study,” *Circulation*, vol. 121, no. 4, pp. 505–511, Feb. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- [79] C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, “Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, no. 13, pp. 1318–1327, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.JACC.2009.10.061.
- [80] T. W. Hansen *et al.*, “Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population,” *Circulation*, vol. 113, no. 5, pp. 664–670, Feb. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342.
- [81] S. Laurent *et al.*, “Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients,” *Hypertension*, vol. 37, no. 5, pp. 1236–1241, 2001, doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.
- [82] K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson, J. S. Wright, G. Dunn, and R. G. Gosling, “Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?,” *Circulation*, vol. 106, no. 16, pp. 2085–2090, Oct. 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7.
- [83] J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London, “Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease,” *Circulation*, vol. 99, no. 18, pp. 2434–2439, May 1999, doi: 10.1161/01.CIR.99.18.2434.
- [84] E. R. NYE, “THE EFFECT OF BLOOD PRESSURE ALTERATION ON THE PULSE WAVE VELOCITY,” *Br Heart J*, vol. 26, no. 2, pp. 261–265, 1964, doi: 10.1136/HRT.26.2.261.
- [85] M. F. O’Rourke, J. A. Staessen, C. Vlachopoulos, D. Duprez, and G. E. Plante, “Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values,” *Am J Hypertens*, vol. 15, no. 5, pp. 426–444, 2002, doi: 10.1016/S0895-7061(01)02319-6.
- [86] K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, and M. Takata, “A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI),” *J Atheroscler Thromb*, vol. 13, no. 2, pp. 101–107, 2006, doi: 10.5551/JAT.13.101.

- [87] A. Saiki *et al.*, “The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases,” *J Atheroscler Thromb*, vol. 23, no. 2, pp. 155–168, Feb. 2016, doi: 10.5551/JAT.32797.
- [88] T. T. van Sloten *et al.*, “Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, no. 17, pp. 1739–1747, May 2014, doi: 10.1016/J.JACC.2013.12.041.
- [89] E. Y. Yang *et al.*, “Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study,” *Stroke*, vol. 43, no. 1, pp. 103–108, Jan. 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.626200.
- [90] S. Sedaghat *et al.*, “Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 10, no. 12, pp. 2190–2197, Dec. 2015, doi: 10.2215/CJN.03000315.
- [91] R. M. Bruno *et al.*, “Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study,” *J Hypertens*, vol. 35, no. 2, pp. 310–318, 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001167.
- [92] J. Jaroch *et al.*, “Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension,” *Acta Cardiol*, vol. 71, no. 2, pp. 227–233, 2016, doi: 10.2143/AC.71.2.3141854.
- [93] J. Jaroch *et al.*, “The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension,” *Adv Clin Exp Med*, vol. 25, no. 2, pp. 263–272, Mar. 2016, doi: 10.17219/ACEM/34654.
- [94] J. Jaroch, K. Łoboz-Grudzień, Z. Bociąga, A. Kowalska, and E. Kruszyńska, “The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension,” *Kardiol Pol*, vol. 70, no. 3, pp. 223–231, 2012.
- [95] O. Vriz, E. Bossone, M. Bettio, D. Pavan, S. Carerj, and F. Antonini-Canterin, “Carotid artery stiffness and diastolic function in subjects without known cardiovascular disease,” *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 24, no. 8, pp. 915–921, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.ECHO.2011.05.001.



[96] C. Zito *et al.*, “Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling,” *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, vol. 15, no. 11, pp. 788–796, Nov. 2014, doi: 10.2459/JCM.0000000000000093.

[97] A. P. G. Hoeks, P. J. Brands, F. A. M. Smeets, and R. S. Reneman, “Assessment of the distensibility of superficial arteries,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 16, no. 2, pp. 121–128, 1990, doi: 10.1016/0301-5629(90)90139-4.

[98] H. C. Stary *et al.*, “A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association,” *Circulation*, vol. 89, no. 5, pp. 2462–2478, 1994, doi: 10.1161/01.CIR.89.5.2462.

[99] Z. Hachicha, J. G. Dumesnil, and P. Pibarot, “Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 54, no. 11, pp. 1003–1011, Sep. 2009, doi: 10.1016/J.JACC.2009.04.079.

[100] P. Lancellotti *et al.*, “Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay,” *Heart*, vol. 96, no. 17, pp. 1364–1371, 2010, doi: 10.1136/HRT.2009.190942.

[101] S. H. Weisz, J. Magne, R. Dulgheru, P. Caso, L. A. Piérard, and P. Lancellotti, “Carotid artery and aortic stiffness evaluation in aortic stenosis,” *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 27, no. 4, pp. 385–392, 2014, doi: 10.1016/J.ECHO.2013.12.014.

[102] S. L. Hungerford, A. I. Adji, C. S. Hayward, and D. W. M. Muller, “Ageing, Hypertension and Aortic Valve Stenosis: A Conscious Uncoupling,” *Heart Lung Circ*, vol. 30, no. 11, pp. 1627–1636, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.HLC.2021.05.108.

[103] D. Garcia *et al.*, “A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 288, no. 4, Apr. 2005, doi: 10.1152/AJPHEART.00754.2004.

[104] S. F. Nagueh *et al.*, “Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography,” *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 22, no. 2, pp. 107–133, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.ECHO.2008.11.023.

[105] S. L. Magda, A. O. Ciobanu, M. Florescu, and D. Vinereanu, “Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular

function,” *Heart Vessels*, vol. 28, no. 2, pp. 143–150, Mar. 2013, doi: 10.1007/S00380-011-0225-2.

[106] M. Sugawara, K. Niki, H. Furuhashi, S. Ohnishi, and S. Suzuki, “Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans,” *Heart Vessels*, vol. 15, no. 1, pp. 49–51, 2000, doi: 10.1007/PL00007261.

[107] K. Hayashi, H. Handa, S. Nagasawa, A. Okumura, and K. Moritake, “Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries,” *J Biomech*, vol. 13, no. 2, 1980, doi: 10.1016/0021-9290(80)90191-8.

[108] A. Nemes, T. Forster, and M. Csanády, “Decreased aortic distensibility and coronary flow velocity reserve in patients with significant aortic valve stenosis with normal epicardial coronary arteries,” *J Heart Valve Dis*, vol. 13, no. 4, pp. 567–573, Jul. 2004, Accessed: Mar. 14, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311862/>

[109] L. Korkmaz *et al.*, “Aortic valve sclerosis is a sign of increased arterial stiffness in clinically asymptomatic subjects,” *Cardiol J*, vol. 20, no. 3, pp. 318–322, 2013, doi: 10.5603/CJ.2013.0078.

[110] P. Y. Liu, W. C. Tsai, C. C. Lin, C. H. Hsu, Y. Y. Haung, and J. H. Chen, “Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis,” *Clin Sci (Lond)*, vol. 107, no. 4, pp. 415–422, Oct. 2004, doi: 10.1042/CS20040098.

[111] K. El-Chilali *et al.*, “Predictors of aortic pulse wave velocity in the elderly with severe aortic stenosis,” *Aging Clin Exp Res*, vol. 28, no. 3, pp. 519–525, Jun. 2016, doi: 10.1007/S40520-015-0443-Z.

[112] F. Antonini-Canterin *et al.*, “Echo-tracking assessment of carotid artery stiffness in patients with aortic valve stenosis,” *Echocardiography*, vol. 26, no. 7, pp. 823–831, Aug. 2009, doi: 10.1111/J.1540-8175.2008.00891.X.

[113] R. Raimundo *et al.*, “Arterial Stiffness Changes in Severe Aortic Stenosis Patients Submitted to Valve Replacement Surgery,” *Arq Bras Cardiol*, vol. 116, no. 3, pp. 475–482, 2021, doi: 10.36660/ABC.20190577.

[114] O. Plunde, A. Franco-Cereceda, and M. Bäck, “Cardiovascular Risk Factors and Hemodynamic Measures as Determinants of Increased Arterial Stiffness Following

Surgical Aortic Valve Replacement,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 8, Dec. 2021, doi: 10.3389/FCVM.2021.754371.

[115] S. Laurent, P. Boutouyrie, and P. Lacolley, “Structural and genetic bases of arterial stiffness,” *Hypertension*, vol. 45, no. 6, pp. 1050–1055, Jun. 2005, doi: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3D.

[116] D. Terentes-Printzios *et al.*, “The impact of transcatheter aortic valve implantation on arterial stiffness and wave reflections,” *Int J Cardiol*, vol. 323, pp. 213–219, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.IJCARD.2020.08.040.

[117] R. Yotti *et al.*, “Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 65, no. 5, pp. 423–433, Feb. 2015, doi: 10.1016/J.JACC.2014.10.067.

[118] J. Barbetseas *et al.*, “Changes in aortic root function after valve replacement in patients with aortic stenosis,” *Int J Cardiol*, vol. 110, no. 1, pp. 74–79, Jun. 2006, doi: 10.1016/J.IJCARD.2005.07.023.

[119] T. Al Musa *et al.*, “Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR,” *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 18, no. 1, Jun. 2016, doi: 10.1186/S12968-016-0256-Z.

[120] M. Vavuranakis *et al.*, “Effect of transcatheter aortic valve implantation on the ascending aorta’s elasticity,” *Clin Res Cardiol*, vol. 101, no. 11, pp. 895–899, Nov. 2012, doi: 10.1007/S00392-012-0473-X.

[121] G. Bruschi *et al.*, “Arterial Stiffness in Aortic Stenosis: Relationship with Severity and Echocardiographic Procedures Response,” *High Blood Press Cardiovasc Prev*, vol. 24, no. 1, pp. 19–27, Mar. 2017, doi: 10.1007/S40292-016-0176-X.

[122] E. Cantürk *et al.*, “Changes in Aortic Pulse Wave Velocity and the Predictors of Improvement in Arterial Stiffness Following Aortic Valve Replacement,” *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 23, no. 5, pp. 248–255, 2017, doi: 10.5761/ATCS.OA.17-00062.

[123] A. Nemes *et al.*, “Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up,” *Am Heart J*, vol. 153, no. 1, pp. 147–151, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.AHJ.2006.08.025.

[124] J. A. Goudzwaard, E. Disegna, M. Jag De Ronde-Tillmans, M. J. Lenzen, P. Pt De Jaegere, and F. Us Mattace-Raso, “Short-term changes of blood pressure and aortic

stiffness in older patients after transcatheter aortic valve implantation,” 2019, doi: 10.2147/CIA.S211328.

[125] A. Albu, I. Para, and C. Bidian, “Arterial stiffness in aortic stenosis - complex clinical and prognostic implications,” *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, vol. 166, no. 4, pp. 369–379, 2022, doi: 10.5507/BP.2022.040.

[126] M. A. Allison, P. Cheung, M. H. Criqui, R. D. Langer, and C. M. Wright, “Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis,” *Circulation*, vol. 113, no. 6, pp. 861–866, Feb. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552844.

[127] O. Vríz *et al.*, “Augmentation index predicts mortality in patients with aortic stenosis: an echo-tracking study,” *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 37, no. 5, pp. 1659–1668, May 2021, doi: 10.1007/S10554-020-02151-6.

[128] S. Saeed, N. Saeed, K. Grigoryan, P. Chowienzyk, J. B. Chambers, and R. Rajani, “Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis,” *Int J Cardiol*, vol. 315, pp. 99–104, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.IJCARD.2020.03.081.

[129] E. Kidher *et al.*, “High aortic pulse wave velocity is associated with poor quality of life in surgical aortic valve stenosis patients,” *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, vol. 19, no. 2, pp. 189–197, 2014, doi: 10.1093/ICVTS/IVU156.

[130] O. Kruszelnicka *et al.*, “Depressed Systemic Arterial Compliance is Associated with the Severity of Heart Failure Symptoms in Moderate-to-Severe Aortic Stenosis: a Cross-Sectional Retrospective Study,” *Int J Med Sci*, vol. 12, no. 7, pp. 552–558, Jul. 2015, doi: 10.7150/IJMS.12262.

[131] H. Y. Lee and B. H. Oh, “Aging and arterial stiffness,” *Circ J*, vol. 74, no. 11, pp. 2257–2262, Nov. 2010, doi: 10.1253/CIRCJ.CJ-10-0910.

[132] P. Boutouyrie, P. Chowienzyk, J. D. Humphrey, and G. F. Mitchell, “Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension,” *Circ Res*, vol. 128, no. 7, pp. 864–886, 2021, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.

[133] M. Cecelja and P. Chowienzyk, “Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review,”

*Hypertension*, vol. 54, no. 6, pp. 1328–1336, Dec. 2009, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653.

[134] M. E. Safar, G. E. Plante, and A. Mimran, “Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney,” *Am J Hypertens*, vol. 28, no. 5, pp. 561–569, May 2015, doi: 10.1093/AJH/HPU206.

[135] K. Lundwall, A. Jekell, L. Desta, S. H. Jacobson, T. Kahan, and J. Spaak, “Aortic stiffness and aortic-brachial stiffness mismatch as markers of renal dysfunction in hypertension,” *Blood Press*, vol. 31, no. 1, pp. 91–99, 2022, doi: 10.1080/08037051.2022.2064266.

[136] E. D. Kim *et al.*, “Associations Between Kidney Disease Measures and Regional Pulse Wave Velocity in a Large Community-Based Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study,” *Am J Kidney Dis*, vol. 72, no. 5, pp. 682–690, Nov. 2018, doi: 10.1053/J.AJKD.2018.04.018.

[137] E. Kimoto *et al.*, “Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 17, no. 8, pp. 2245–2252, Aug. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005101038.

[138] C. Loutradis *et al.*, “Comparison of ambulatory central hemodynamics and arterial stiffness in patients with diabetic and non-diabetic CKD,” *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol. 22, no. 12, pp. 2239–2249, Dec. 2020, doi: 10.1111/JCH.14089.

[139] L. Zanolini *et al.*, “Increased carotid stiffness and remodelling at early stages of chronic kidney disease,” *J Hypertens*, vol. 37, no. 6, pp. 1176–1182, Jun. 2019, doi: 10.1097/HJH.0000000000002007.

[140] B. Satirapoj, W. Triwatana, and O. Supasyndh, “Arterial Stiffness Predicts Rapid Decline in Glomerular Filtration Rate Among Patients with High Cardiovascular Risks,” *J Atheroscler Thromb*, vol. 27, no. 6, pp. 611–619, 2020, doi: 10.5551/JAT.52084.

[141] T. Kubozono *et al.*, “Association between Arterial Stiffness and Estimated Glomerular Filtration Rate in the Japanese General Population”.

[142] I. B. Wilkinson *et al.*, “Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 39, no. 6, pp. 1005–1011, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)01723-0.

[143] A. Benetos *et al.*, “Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period,” *Circulation*, vol. 105, no. 10, pp. 1202–1207, Mar. 2002, doi: 10.1161/HC1002.105135.

[144] J. Muramatsu, A. Kobayashi, N. Hasegawa, and S. Yokouchi, “Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin,” *Atherosclerosis*, vol. 130, no. 1–2, pp. 179–182, Apr. 1997, doi: 10.1016/S0021-9150(96)06024-8.

[145] J. Raison, A. Rudnichi, and M. E. Safar, “Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study,” *J Hum Hypertens*, vol. 16, no. 10, pp. 705–710, Oct. 2002, doi: 10.1038/SJ.JHH.1001470.

[146] T. Tanaka *et al.*, “Prognostic impact of arterial stiffness following transcatheter aortic valve replacement,” *J Cardiol*, vol. 78, no. 1, pp. 37–43, Jul. 2021, doi: 10.1016/J.JJCC.2021.01.007.

[147] E. Kidher *et al.*, “Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement,” 2014, doi: 10.1186/1749-8090-9-102.

[148] R. S. Vasan *et al.*, “Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes,” *J Am Heart Assoc*, vol. 8, no. 14, 2019, doi: 10.1161/JAHA.119.012141.

[149] C. Zito *et al.*, “Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling,” *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, vol. 15, no. 11, pp. 788–796, Nov. 2014, doi: 10.2459/JCM.0000000000000093.

[150] P. Lancellotti *et al.*, “Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis,” *Am J Cardiol*, vol. 105, no. 3, pp. 383–388, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.AMJCARD.2009.09.043.

[151] M. Roșca, J. Magne, A. Călin, B. A. Popescu, L. A. Piérard, and P. Lancellotti, “Impact of aortic stiffness on left ventricular function and B-type natriuretic peptide release in severe aortic stenosis,” *Eur J Echocardiogr*, vol. 12, no. 11, pp. 850–856, Nov. 2011, doi: 10.1093/EJECHOCARD/JER120.

[152] J. Magne *et al.*, “Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual

Participant Data Meta-Analysis,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 12, no. 1, pp. 84–92, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.JCMG.2018.11.005.

[153] A. Guala *et al.*, “Influence of Aortic Dilation on the Regional Aortic Stiffness of Bicuspid Aortic Valve Assessed by 4-Dimensional Flow Cardiac Magnetic Resonance: Comparison With Marfan Syndrome and Degenerative Aortic Aneurysm,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 12, no. 6, pp. 1020–1029, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.JCMG.2018.03.017.

[154] S. B. Prenner and J. A. Chirinos, “Arterial stiffness in diabetes mellitus,” *Atherosclerosis*, vol. 238, no. 2, pp. 370–379, Feb. 2015, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2014.12.023.

[155] M. T. Schram *et al.*, “Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study,” *Hypertension*, vol. 43, no. 2, pp. 176–181, Feb. 2004, doi: 10.1161/01.HYP.0000111829.46090.92.

[156] H. Wang *et al.*, “Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects,” *J Am Soc Hypertens*, vol. 7, no. 6, pp. 426–431, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.JASH.2013.06.003.

[157] P. S. Lacy, D. G. O’Brien, A. G. Stanley, M. M. Dewar, P. P. R. Swales, and B. Williams, “Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes,” *J Hypertens*, vol. 22, no. 10, pp. 1937–1944, 2004, doi: 10.1097/00004872-200410000-00016.

[158] E. Czestkowska *et al.*, “Depressed systemic arterial compliance and impaired left ventricular midwall performance in aortic stenosis with concomitant type 2 diabetes: a retrospective cross-sectional study,” *Cardiovasc Diabetol*, vol. 18, no. 1, Jul. 2019, doi: 10.1186/S12933-019-0894-1.

[159] T. Hirai, S. Sasayama, T. Kawasaki, and S. I. Yagi, “Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis,” *Circulation*, vol. 80, no. 1, pp. 78–86, 1989, doi: 10.1161/01.CIR.80.1.78.

[160] M. AlGhatrif *et al.*, “Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: The Baltimore longitudinal study of aging,” *Hypertension*, vol. 62, no. 5, pp. 934–941, Nov. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445/-/DC1.

- [161] C. Alecu *et al.*, “Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years,” *J Hum Hypertens*, vol. 20, no. 10, pp. 749–756, Oct. 2006, doi: 10.1038/SJ.JHH.1002072.
- [162] E. Kruszyńska *et al.*, “Carotid Artery Stiffness in Metabolic Syndrome: Sex Differences,” *Diabetes Metab Syndr Obes*, vol. 13, pp. 3359–3369, 2020, doi: 10.2147/DMSO.S262192.
- [163] H. J. Feistritz *et al.*, “Prognostic Value of Aortic Stiffness in Patients After ST-Elevation Myocardial Infarction,” *J Am Heart Assoc*, vol. 6, no. 9, Sep. 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.005590.
- [164] M. Łoboz-Rudnicka *et al.*, “Gender-related differences in the progression of carotid stiffness with age and in the influence of risk factors on carotid stiffness,” *Clin Interv Aging*, vol. 13, pp. 1183–1191, Jun. 2018, doi: 10.2147/CIA.S161711.
- [165] S. Y. Choi, B. H. Oh, J. B. Park, D. J. Choi, M. Y. Rhee, and S. Park, “Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults,” *J Atheroscler Thromb*, vol. 20, no. 12, pp. 911–923, 2013, doi: 10.5551/JAT.18267.
- [166] T. K. Waddell, A. M. Dart, C. D. Gatzka, J. D. Cameron, and B. A. Kingwell, “Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men,” *J Hypertens*, vol. 19, no. 12, pp. 2205–2212, Jan. 2001, doi: 10.1097/00004872-200112000-00014.
- [167] J. J. DuPont, R. M. Kenney, A. R. Patel, and I. Z. Jaffe, “Sex differences in mechanisms of arterial stiffness,” *Br J Pharmacol*, vol. 176, no. 21, pp. 4208–4225, Nov. 2019, doi: 10.1111/BPH.14624.
- [168] G. Zaydun *et al.*, “Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase,” *Atherosclerosis*, vol. 184, no. 1, pp. 137–142, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.043.
- [169] K. L. Hildreth, W. M. Kohrt, and K. L. Moreau, “Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition,” *Menopause*, vol. 21, no. 6, pp. 624–632, 2014, doi: 10.1097/GME.000000000000116.
- [170] Y. Nagai, C. J. Earley, M. K. Kemper, C. S. Bacal, and E. J. Metter, “Influence of age and postmenopausal estrogen replacement therapy on carotid arterial stiffness in



women,” *Cardiovasc Res*, vol. 41, no. 1, pp. 307–311, Jan. 1999, doi: 10.1016/S0008-6363(98)00219-3.

[171] T. Morioka, K. Mori, and M. Emoto, “Is Stiffness Parameter  $\beta$  Useful for the Evaluation of Atherosclerosis?~ Its Clinical Implications, Limitations, and Future Perspectives ~,” *J Atheroscler Thromb*, vol. 28, no. 5, pp. 435–453, 2021, doi: 10.5551/JAT.RV17047.

[172] T. Coutinho, “Arterial stiffness and its clinical implications in women.,” *Can J Cardiol*, vol. 30, no. 7, pp. 756–764, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.CJCA.2014.03.020.

## 12.SPIS TABEL

<b>Tabela nr 1.</b> Charakterystyka kliniczna pacjentów ze stenozą aortalną .....	51
<b>Tabela nr 2.</b> Charakterystyka wartości parametrów ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z AS.....	53
<b>Tabela nr 3.</b> Charakterystyka wartości parametrów klinicznych pacjentów z grup B, K, Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą.....	54
<b>Tabela nr 4.</b> Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy badanej (B; n=112).....	56
<b>Tabela nr 5.</b> Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy kontrolnej (K; n=60).....	56
<b>Tabela nr 6.</b> Charakterystyka parametrów biochemicznych grupy zdrowej (Z; n=44).....	57
<b>Tabela nr 7.</b> Porównanie parametrów biochemicznych pomiędzy grupą B, K i Z.....	57
<b>Tabela nr 8.</b> Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie B1; n=33.....	59
<b>Tabela nr 9.</b> Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie B2; n=28.....	59
<b>Tabela nr 10.</b> Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie B3; n=51.....	60
<b>Tabela nr 11.</b> Porównanie parametrów biochemicznych w grupach pacjentów B1, B2 i B3..	60
<b>Tabela nr 12.</b> Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B...	61
<b>Tabela nr 13.</b> Szczegółowa charakterystyka podstawowych parametrów echokardiograficznych pacjentów z grup B, K i Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą.....	63
<b>Tabela nr 14.</b> Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B....	64
<b>Tabela nr 15.</b> Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B2..	65
<b>Tabela nr 16.</b> Charakterystyka parametrów echokardiograficznych pacjentów z grupy B3..	67
<b>Tabela nr 17.</b> Porównanie wartości średnich parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami B1, B2 i B3.....	68
<b>Tabela nr 18.</b> Szczegółowa charakterystyka parametrów sztywności tętnic w grupie B i Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą.....	70
<b>Tabela nr 19.</b> Szczegółowa charakterystyka parametrów sztywności tętnic w grupie B i K oraz porównanie ich pomiędzy sobą.....	72
<b>Tabela nr 20.</b> Szczegółowa charakterystyka parametrów sztywności tętnic w grupie K i Z oraz porównanie ich pomiędzy sobą.....	74
<b>Tabela nr 21.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	76
<b>Tabela nr 22.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika sztywności tętnic $\beta$ (beta) między analizowanymi grupami.....	77
<b>Tabela nr 23.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika PWV $\beta$ pomiędzy analizowanymi grupami.....	78
<b>Tabela nr 24.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika Ep pomiędzy analizowanymi grupami.....	80
<b>Tabela nr 25.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika AC pomiędzy analizowanymi grupami.....	81
<b>Tabela nr 26.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika AI pomiędzy analizowanymi grupami.....	82
<b>Tabela nr 27.</b> Macierze korelacji pomiędzy wartościami wskaźnika sztywności tętnic $\beta$ (beta) a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze stenozą aortalną.....	83
<b>Tabela nr 28.</b> Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$ a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	85
<b>Tabela nr 29.</b> Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika Ep a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	86
<b>Tabela nr 30.</b> Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika AC a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	88

<b>Tabela nr 31.</b> Macierze korelacji pomiędzy wartością wskaźnika AI a klinicznymi i biochemicznymi czynnikami ryzyka s-n u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	89
<b>Tabela nr 32.</b> Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem sztywności tętnic $\beta$ (beta) a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej.....	91
<b>Tabela nr 33.</b> Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem PWV $\beta$ a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	93
<b>Tabela nr 34.</b> Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem Ep a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.....	96
<b>Tabela nr 35.</b> Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem AC a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą aortalną.....	99
<b>Tabela nr 36.</b> Macierze korelacji pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrami echokardiograficznymi u pacjentów ze stenozą aortalną.....	102
<b>Tabela nr 37.</b> Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności cukrzycy (DM).....	105
<b>Tabela nr 38.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności cukrzycy.....	106
<b>Tabela nr 39.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności cukrzycy.....	107
<b>Tabela nr 40.</b> Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego.....	108
<b>Tabela nr 41.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego.....	109
<b>Tabela nr 42.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego.....	110
<b>Tabela nr 43.</b> Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności choroby wieńcowej (CAD).....	111
<b>Tabela nr 44.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w całej grupie badanej w zależności od obecności choroby wieńcowej.....	112
<b>Tabela nr 45.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie pacjentów z łagodnym zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności choroby wieńcowej.....	113
<b>Tabela nr 46.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej w zależności od obecności choroby wieńcowej.....	114
<b>Tabela nr 47.</b> Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic u chorych ze stenozą aortalną w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek (CKD).....	115
<b>Tabela nr 48.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek.....	116
<b>Tabela nr 49.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie ciężkiej stenozy aortalnej w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek.....	117
<b>Tabela nr 50.</b> Wartości p dla porównań średnich wartości wskaźników sztywności tętnic we wszystkich analizowanych grupach pacjentów w zależności od płci.....	118
<b>Tabela nr 51.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej ze stenozą aortalną w zależności od płci.....	119
<b>Tabela nr 52.</b> Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie bez stenozy aortalnej w zależności od płci.....	121
<b>Tabela nr 53.</b> Istotne predyktory wystąpienia sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej (B; n=112).....	123

### 13.SPIS RYCIN

<b>Rycina nr 1.</b> Zmiany morfologiczne zastawki aortalnej.....	16
<b>Rycina nr 2.</b> Badanie echokardiograficzne; obraz degeneracyjnej, wapniejącej zastawki aortalnej (ciężka stenoza).....	18
<b>Rycina nr 3.</b> Spektrum dopplerowskie przepływu przez zastawkę aortalną.....	21
<b>Rycina nr 4.</b> Schematyczne przedstawienie patofizjologii sztywności tętnic.....	28
<b>Rycina nr 5.</b> Krzywa fali tętna tętnicy szyjnej.....	30
<b>Rycina nr 6.</b> Lokalna rozszerzalność tętnic.....	34
<b>Rycina nr 7.</b> Pomiar wskaźników sztywności prawej tętnicy szyjnej wspólną metodą echo-tracking.....	48
<b>Rycina nr 8.</b> Wartości wskaźników sztywności prawej tętnicy szyjnej wspólnej uzyskane automatycznie metodą echo-tracking.....	48
<b>Rycina nr 9.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem sztywności tętnic $\beta$ (beta) w grupie badanej w porównaniu z grupą zdrową.....	71
<b>Rycina nr 10.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem PWV $\beta$ w grupie badanej w porównaniu z grupą zdrową.....	71
<b>Rycina nr 11.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem Ep w grupie badanej w porównaniu z grupą zdrową.....	71
<b>Rycina nr 12.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem sztywności tętnic $\beta$ (beta) w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....	73
<b>Rycina nr 13.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem PWV $\beta$ w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....	73
<b>Rycina nr 14.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem Ep w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....	73
<b>Rycina nr 15.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem AC w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....	74
<b>Rycina nr 16.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem AI w grupie badanej i w grupie kontrolnej.....	74
<b>Rycina nr 17.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem sztywności tętnic $\beta$ (beta) w grupie kontrolnej i zdrowej.....	75
<b>Rycina nr 18.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem PWV $\beta$ w grupie kontrolnej i zdrowej.....	75
<b>Rycina nr 19.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem Ep w grupie kontrolnej i zdrowej.....	75
<b>Rycina nr 20.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem AC w grupie kontrolnej i zdrowej.....	75
<b>Rycina nr 21.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika sztywności tętnic $\beta$ (beta) we wszystkich badanych grupach.....	78
<b>Rycina nr 22.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika PWV $\beta$ we wszystkich badanych grupach.....	79
<b>Rycina nr 23.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika Ep we wszystkich badanych grupach.....	80
<b>Rycina nr 24.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika AC we wszystkich badanych grupach.....	81
<b>Rycina nr 25.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika AI we wszystkich badanych grupach.....	82
<b>Rycina nr 26.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika $\beta$ a LVEDd w grupie B3.....	92
<b>Rycina nr 27.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika sztywności tętnic $\beta$ (beta) a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B.....	92

<b>Rycina nr 28.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika sztywności tętnic $\beta$ (beta) a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B3.....	92
<b>Rycina nr 29.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$ a LVEDd w grupie B.....	94
<b>Rycina nr 30.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$ a LVEDd w grupie B3.....	94
<b>Rycina nr 31.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$ a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B.....	95
<b>Rycina nr 32.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$ a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B3.....	95
<b>Rycina nr 33.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika PWV $\beta$ a rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie B2.....	95
<b>Rycina nr 34.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika Ep a LVEDd w grupie B.....	97
<b>Rycina nr 35.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika Ep a LVEDd w grupie B3.....	97
<b>Rycina nr 36.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B.....	97
<b>Rycina nr 37.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B3.....	97
<b>Rycina nr 38.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika Ep a wymiarem części tubularnej aorty wstępującej w grupie B.....	98
<b>Rycina nr 39.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a LVEDd w grupie B.....	100
<b>Rycina nr 40.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a LVEDd w grupie B3.....	100
<b>Rycina nr 41.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a IVSDd w grupie B1.....	100
<b>Rycina nr 42.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a wymiarem opuszki aorty wstępującej w grupie B3.....	100
<b>Rycina nr 43.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a wymiarem lewego przedsionka w grupie B.....	101
<b>Rycina nr 44.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AC a wymiarem lewego przedsionka w grupie B1.....	101
<b>Rycina nr 45.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AI a IVSDd w grupie B3.....	103
<b>Rycina nr 46.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AI a wymiarem lewego przedsionka w grupie B3.....	103
<b>Rycina nr 47.</b> Zależność pomiędzy wartością wskaźnika AI a obecnością dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w grupie B3.....	103
<b>Rycina nr 48.</b> Zależność pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrem E/A w grupie B3.....	103
<b>Rycina nr 49.</b> Zależność pomiędzy wskaźnikiem AI a parametrem E/e' w grupie B3.....	104
<b>Rycina nr 50.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika PWV $\beta$ w grupie badanej w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek.....	116
<b>Rycina nr 51.</b> Porównanie wartości średnich wskaźnika Ep w grupie badanej w zależności od obecności przewlekłej choroby nerek.....	116
<b>Rycina nr 52.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem sztywności tętnic $\beta$ (beta) w grupie badanej w zależności od płci.....	120
<b>Rycina nr 53.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem PWV $\beta$ w grupie badanej w zależności od płci.....	120
<b>Rycina nr 54.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem Ep w grupie badanej w zależności od płci.....	120
<b>Rycina nr 55.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem AC w grupie badanej w zależności od płci.....	120
<b>Rycina nr 56.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy parametrem AI w grupie badanej w zależności od płci.....	120
<b>Rycina nr 57.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy wskaźnikiem Ep w grupie pacjentów bez stenozы aortalnej w zależności od płci.....	122

<b>Rycina nr 58.</b> Istotne statystycznie różnice pomiędzy wskaźnikiem AI w grupie pacjentów bez stenozы aortalnej w zależności od płci.....	122
<b>Rycina nr 59.</b> Trend w kierunku różnic istotnych wobec wartości wskaźnika $\beta$ w grupie pacjentów bez stenozы aortalnej w zależności od płci.....	122
<b>Rycina nr 60.</b> Trend w kierunku różnic istotnych wobec wartości wskaźnika PWV $\beta$ w grupie pacjentów bez stenozы aortalnej w zależności od płci.....	122