МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАРАНОВА ОКСАНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.126.52-003.84:612.6:616-053

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

14.01.11 – кардіологія
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ О.Л. Баранова

Науковий керівник:
Іванов Валерій Павлович,
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (222 – Медицина). – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Кальцифікація аортального клапана (АК), будучи безсимптомною ехокардіографічною знахідкою, є найбільш поширеною причиною формування аортального стенозу (АС), асоціюється із розвитком порушень провідності та із підвищенням кардіоваскулярного ризику. Покращення наслідків захворювання залежить від своєчасної ідентифікації пацієнтів, які мають різні типи перебігу кальцифікації АК. Протягом останніх років увага дослідників спрямована на індивідуалізацію лікувальної тактики, зокрема пошук гендерних особливостей як перебігу захворювань, так і чутливості до терапії. Зважаючи на поширеність кальцифікації АК, особливо в старших вікових групах (до 50 % у віковій групі старше 85 років), дослідження гендерних особливостей кальцифікації АК і чинників, асоційованих з певним типом перебігу кальцифікації АК, є актуальним.

Метою дослідження було підвищити ефективність прогнозування перебігу кальцифікації АК на підставі вивчення гендерних особливостей захворювання, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу пацієнтів.

Завданнями дослідження були вивчити поширеність кальцифікації АК у стаціонарних кардіологічних хворих, визначити її анатомічні варіанти (наявність спричиненого кальцифікацією АС та супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана (КМК)) та проаналізувати її зв’язок з віком та статтю хворих (1 етап дослідження); з’ясувати гендерні особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) та анатомічного ураження коронарних артерій залежно від

варіанту клапанного ураження (кальцифікація АК, АС, супутня кальцифікація КМК) та виявити чинники, які асоційовані з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій (2 етап дослідження); оцінити особливості порушення функції клапанів та структурно-функціонального стану міокарда залежно від варіанту клапанного ураження та статі хворих (2 етап дослідження); з'ясувати статеві особливості порушень метаболічного статусу хворих з кальцифікацією АК залежно від наявності АС (3 етап дослідження) та визначити найбільш інформативні чинники, які асоційовані з різними варіантами перебігу кальцифікації АК у цієї когорти пацієнтів; оцінити частоту клінічно значимих порушень провідності серця у хворих з кальцифікацією АК та визначити їх зв'язок з віком, статтю, варіантами ураження клапана та іншими клінічно-інструментальними чинниками.

Об'єкт дослідження – кальцифікація АК. Предмет дослідження – поширеність кальцифікації АК та її анатомічних варіантів у пацієнтів кардіологічного профілю; структурно-функціональні зміни АК та міокарда у пацієнтів з кальцифікацією АК; фактори, асоційовані з важкістю коронарного атеросклерозу у пацієнтів, направлених на коронарографію; зміни біохімічних показників у пацієнтів з кальцифікацією АК; фактори, асоційовані з варіантами перебігу кальцифікації АК (стенозування АК, порушення провідності). Застосовані методи: збір даних медичної документації; лабораторні (оцінка ліпідтранспортної функції крові, функції нирок, стану пуринового обміну та мінерального обміну); інструментальні (ехокардіографія (ЕхоКГ), ультразвукова денситометрія); аналітико-статистичні.

Дослідження було проведено в три етапи, кожен з яких мав свої завдання. Перший етап дослідження являв собою відкрите когортне скринінгове дослідження 4000 стаціонарних пацієнтів з серцево-судинною патологією, які проходили ехокардіографічне дослідження на базі ультразвукового кабінету під час перебування в кардіологічному відділенні Хмельницької міської лікарні за період 2010-2016 років. Метою 1 етапу дослідження було з'ясування поширеності кальцифікації АК у Подільській популяції стаціонарних хворих з серцево-

судинною патологією. В дослідження не включали пацієнтів, молодших ніж 30 років; із ізольованою кальцифікацією КМК; при наявності вроджених вад серця (в т. ч. двостулкового АК), хронічної ревматичної хвороби серця, системних захворювань сполучної тканини, інфекційного ендокардиту в анамнезі, запальних захворювань серця, кардіоміопатій, вторинної артеріальної гіпертензії (АГ) ендокринного генезу, серцевої недостатності (СН) III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка, онкологічних захворювань. Вік обстежених був від 31 до 95 років (середній вік 63,7±11,4 років), 50,1 % чоловіків. Артеріальну гіпертензію мали 92,4 %, ІХС – 62,7 % пацієнтів. Гострий коронарний синдром (ГКС) на момент госпіталізації мали 27,5 % пацієнтів, в тому числі гострий інфаркт міокарда (ІМ) – 14,4 %, нестабільну стенокардію – 13,1 % пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі реєстрували у 5,5 % пацієнтів.

Серед стаціонарних пацієнтів з кардіоваскулярною патологією інструментальні ознаки кальцифікації АК реєстрували у 16,5 % чоловіків та 24,3 % жінок (починаючи з вікової групи 40-49 років). У 6,3 % чоловіків та 7,4 % жінок реєстрували спричинений кальцифікацією АС різного ступеня тяжкості (починаючи з вікової групи 50-59 років). Частота реєстрації кальцифікації АК та АС зростала з віком незалежно від статі (для АС – від 3,1 % в групі 50-59 років до 14,0 % в групі старше за 80 років у чоловіків та від 1,2 до 18,2 % у жінок відповідно). У віковій групі 50-69 років частка осіб з АС була достовірно ($p < 0,043$) вищою у чоловіків порівняно з жінками. Поєднання кальцифікації АК та КМК реєстрували у 2,5 % чоловіків та 8,5 % жінок (починаючи з вікової групи 50-59 років). Частота ізольованої кальцифікації АК достовірно збільшувалася з віком від 1,3 до 31,0 % у чоловіків та від 1,3 до 28,9 % у жінок і була практично співставною у чоловіків і жінок. Натомість частота реєстрації поєднаного ураження АК та КМК достовірно збільшувалася з віком лише у жінок (з 0,8 до 21,8 % в вікових групах 50-59 та старше 80 років відповідно; у чоловіків зростання частоти реєстрації з віком від 1,0 % в групі 50-59 років до 7,0 % в групі старше за 80 років в більшості вікових груп не було достовірним). Поєднану

кальцифікацію АК та КМК достовірно частіше ($p < 0,016$) реєстрували у жінок порівняно з чоловіками, починаючи з вікової групи 60-69 років.

Другий етап дослідження включав більш детальний клінічний, інструментальний і лабораторний аналіз даних пацієнтів з верифікованою при ЕхоКГ кальцифікацією АК і без нього з метою оцінки ураження серцево-судинної системи, наявності асоціативних зв'язків із супутніми захворюваннями і станами у пацієнтів з кальцифікацією АК. Аналіз проводили окремо в групах чоловіків і жінок для оцінки можливих гендерних особливостей. Крім того, в групі пацієнтів з кальцифікацією АК аналізували дані залежно від характеру ураження клапанів (ізольована кальцифікація АК або поєднання кальцифікації АК і КМК), наявності та ступеня стенозу АК. Для цього було використано дані медичної документації пацієнтів кардіологічного та кардіохірургічного відділень. Критерії включення та невключення були ідентичні тим, що описані для 1 етапу дослідження. Основну групу склали 839 пацієнтів з верифікованою кальцифікацією АК віком від 41 до 92 років (середній вік 70,4±9,8 років, 49,3 % чоловіків); групу порівняння – 143 пацієнти кардіологічного та кардіохірургічного відділення без ознак кальцифікації клапанів серця віком від 45 до 87 років (середній вік 68,3±8,9 років, 51,7 % чоловіків). Групи достовірно не відрізнялися за частотою реєстрації АГ, цукрового діабету (ЦД), паління, фібриляції передсердь та СН.

Вперше показано гендерні особливості асоціації важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин з кальцифікацією АК, супутньою кальцифікацією КМК та АС. Наявність «нестенозованої» кальцифікації АК у осіб чоловічої статі асоційована зі збільшенням частоти випадків ІМ при співставній частоті реєстрації ІХС та з більш тяжким ураженням коронарних артерій за результатами аортовентрикулокоронарографії (АВКГ) (індекс важкості атеросклерозу коронарних судин 15,0 проти 6,0 балів, $p < 0,001$). В той же час наявність АС, незалежно від статі, асоціювалась зі зниженням частоти реєстрації ІХС та тяжкості ураження коронарних артерій.

Уперше розроблено спосіб прогнозування важкості коронарного атеросклерозу у пацієнтів старше 40 років, які мали покази до АВКГ залежно від

статі. Чинниками, що асоційовані з більш тяжким ураженням коронарних артерій за умови відсутності АС, у чоловіків були визначені вік, рівень загального холестерину та наявність кальцифікації АК ($R^2 = 0,28$, $p < 0,001$), у жінок – наявність ЦД, поєднаної кальцифікації АК та КМК та зниження величини розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) ($R^2 = 0,23$, $p < 0,001$).

Оцінено особливості порушення функції клапанів та структурно-функціонального стану міокарда залежно від статі і варіанту клапанного ураження. Середній вік у групах з II ступенем кальцифікації АК був незалежно від статі достовірно вищим порівняно з групами з I ступенем кальцифікації і практично не відрізнявся між групами з II і III ступенем, що дозволяє припустити різну швидкість прогресування на початкових стадіях та на стадії вираженої кальцифікації. Наявність та важкість аортальної регургітації (АР) асоціювалася з віком, ступенем кальцифікації АК, наявністю та важкістю АС і наявністю кальцифікації КМК. Навіть у групах без наявності АС кальцифікація АК підвищувала частоту реєстрації АР незалежно від статі (ВШ = 2,68 у чоловіків та ВШ = 2,43 у жінок). Наявність кальцифікації АК незалежно від наявності АС супроводжувалась суттєвим збільшенням величини індексу маси міокарда лівого шлуночка та частоти випадків концентричної гіпертрофії лівого шлуночка ($p < 0,031$). У чоловіків більш часто порівняно з жінками реєстрували ремоделювання за ексцентричним типом (особливо при наявності АС та поєднаної кальцифікації АК та КМК). Наявність кальцифікації КМК асоціювалась із більш частою реєстрацією мітральної регургітації (84,4 vs 63,3 %, $p < 0,001$ у чоловіків, 78,6 vs 63,5 %, $p = 0,001$ у жінок), з більш важкою кальцифікацією АК ($r_{rb} = 0,198$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_{rb} = 0,259$, $p < 0,001$ у жінок) та наявністю АС (наявність супутньої кальцифікації КМК збільшувала ВШ наявності АС у чоловіків 50-69 років (ВШ = 2,00) та у жінок незалежно від віку (ВШ = 2,32 в групі 50-69 років та ВШ = 2,09 в групі старших за 70 років)).

Доповнено наукові дані щодо чинників, асоційованих з наявністю АС у пацієнтів з кальцифікацією АК. Вперше виділено рівні лабораторних показників, асоційованих з наявністю АС у кардіологічних пацієнтів з кальцифікацією АК

залежно від статі. У чоловіків з кальцифікацією АК ймовірність наявності АС зростає у разі наявності таких чинників як паління, підвищення рівнів ліпопротеїну (а) > 0,44 г/л, С-реактивного протеїну > 5,2 мг/л, загального оксипроліну > 30 мкмоль/л, дезоксипіридиноліну > 8,0 Пірид нмоль/креатинін ммоль, сечової кислоти > 0,340 ммоль/л; у жінок – за умови зниження рівня рШКФ (зниження на кожні 15 мл/хв/1,73 $м^2$ збільшувало вірогідність наявності АС ≈ на 8 %), при рівні тригліцеридів > 1,9 ммоль/л, С-реактивного протеїну > 6,3 г/л, загального оксипроліну > 26,5 мкмоль/л, дезоксипіридиноліну > 12,0 Пірид нмоль/креатинін ммоль.

З’ясовано клінічні особливості та лабораторні зміни, що асоціюються з більшою вірогідністю наявності порушень провідності у пацієнтів з кальцифікацією АК і потребують моніторингу ЕКГ для своєчасного виявлення показів до імплантації штучного водія ритму. Ймовірність наявності клінічно значимих порушень провідності була більшою при поєднанні кальцифікації АК невисокого ступеня (< II ступеня) з масивною кальцифікацією КМК (ВШ для чоловіків = 4,33 і для жінок = 8,37 відповідно), при наявності ІХС (ВШ для чоловіків = 5,11 і для жінок = 6,00 відповідно) і зниженні рШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$ (ВШ для чоловіків = 4,02 і для жінок = 1,94).

Результати дослідження мають значення для практичної охорони здоров'я. Сформульовано клінічно-інструментальні чинники, асоційовані із варіантами перебігу кальцифікації АК (більшою вірогідністю формування АС, порушень провідності, більш важким атеросклеротичним ураженням коронарних судин). Результати дисертаційного дослідження впроваджено в роботу лікувально-профілактичних закладів Хмельницької та Вінницької областей та у навчальний процес низки кафедр Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

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

SUMMARY

Baranova O.L. Aortic valve calcification: gender differences in the course, structural and functional state of the heart and metabolic status. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in speciality 14.01.11 «Cardiology» (222 – Medicine). – Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2020. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Aortic valve calcification (AVC), being an asymptomatic echocardiographic finding, is the most common cause of aortic stenosis (AS), and associates with the development of heart conduction disorders and with increased cardiovascular risk. Improvement of the disease consequences depends on the timely identification of patients with different types of AVC course. In recent years, researchers have focused on the treatment strategies individualization, in particular the searching for gender features of both the course of the disease and sensitivity to therapy. Taking into account the prevalence of AVC, especially in older age groups (up to 50% in the age group over 85 years), the study of gender features of AVC and factors associated with a certain type of AVC course is relevant.

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

The objectives of the study were to study the prevalence of AVC in inpatients with cardiovascular diseases, to determine its anatomical variants (the presence of AS and concomitant mitral annulus calcification (MAC)) and to determine its relationship with patients age and sex (1st stage of study); to reveal the gender features of the coronary artery disease (CAD) clinical course and the coronary arteries anatomical lesions depending on the variant of valvular lesions (AVC, AS, concomitant MAC) and to identify factors associated with the coronary artery atherosclerosis severity (2nd stage of study); evaluate the valve dysfunction characteristics and myocardial structural and

functional changes depending on the valvular lesion types and the sex of patients (2nd stage of study); to reveal the gender features of metabolic status disorders in patients with AVC depending on the AS presence (3rd stage of study) and to determine the most informative factors that are associated with different types of AVC course in this cohort of patients; to assess the prevalence of clinically significant heart conduction disorders in patients with AVC and to determine its relationship with age, sex, type of valve lesion and other clinical and instrumental factors.

The object of study was aortic valve calcification. The subject of the study was the AVC and it`s anatomic variants prevalence in patients with cardiovascular diseases, structural and functional changes of aortic valve (AV) and myocardium in patients with AVC; factors associated with the coronary atherosclerosis severity in patients having indications for coronary angiography; biochemical parameters changes in patients with AVC; factors associated with types of AVC course (AS, heart conduction disorders). It was applied such methods as: medical records data collection; laboratory (assessment of blood lipids, renal function, purine metabolism and mineral metabolism); instrumental (ultrasound bone densitometry); statistical.

The study was conducted in three stages, with separate tasks for each stage. The first stage of the study was an open cohort screening study of 4000 inpatients with cardiovascular pathology who underwent echocardioscopic (ECS) examination during inpatient treatment in the cardiology department of Khmelnytsky City Hospital for the period 2010-2016. The aim of the 1st stage of the study was to estimate the prevalence of AVC in the Podillya population of inpatients with cardiovascular diseases. Exclusion criteria were: age younger than 30 years; isolated MAC; congenital heart diseases (including bicuspid AV), rheumatic heart diseases, systemic connective tissue diseases, infective endocarditis, inflammatory heart disease, cardiomyopathies, secondary arterial hypertension (AH) due to endocrine causes, heart failure (HF) stage III for Strazhesko-Vasylenko, cancer. Included in the 1st stage of study patients was from 31 to 95 years (mean age 63.7 ± 11.4 years, 50.1% men). 92.4% of patients was hypertensive and 62.7% had CAD. Acute coronary syndrome (ACS) at the time of hospitalization was

recorded in 27.5% of patients, including acute myocardial infarction (MI) in 14.4%, unstable angina in 13.1% of patients. A history of MI was reported in 5.5% of patients.

Echocardioscopic signs of AVC were detected in 16.5% of men and 24.3% of women in inpatients with cardiovascular pathology (starting from the age group 40-49 years). AVC-indused AS with different severity was reported in 6.3% of men and 7.4% of women (starting from the age group 50-59 years). The prevalence of AVC and AS increased with age, regardless of gender (for AS - from 3.1% in the group 50-59 years to 14.0% in the group over 80 years in men and from 1.2 to 18.2% in women, respectively). The proportion of people with AS was significantly ($p < 0.043$) higher in men compared to women in the age group 50-69 years. The combination of AVC and MAC was registered in 2.5% of men and 8.5% of women (starting in the age group 50-59 years). The prevalence of isolated AV calcification significantly increased with age from 1.3 to 31.0% in men and from 1.3 to 28.9% in women and was comparable in men and women. Instead, the prevalence of combined AVC and MAC significantly increased with age only in women (from 0.8 to 21.8% in the age groups 50-59 and over 80 years, respectively; in men, the increase of prevalence with age from 1.0% in group 50-59 years to 7.0% in the group over 80 years in most age groups was not reliable). Combined AVC and MAC was significantly more often ($p < 0.016$) registered in women compared to men starting from the age group 60-69 years.

Second stage of the study included a more detailed clinical, instrumental, and laboratory analysis of patients data with and without verified AVC to assess cardiovascular changes and the presence of associations between patients comorbidities and conditions and AVC. The analysis was performed separately in men and women groups to reveal possible gender characteristics. In addition, in the group of patients with AVC, the data were analyzed depending on the type of the valve lesions (isolated AVC or a combination of AVC and MAC), and depending on the presence and degree of AS. For this purpose, the medical records of inpatients of cardiac and cardiac surgery departments were used. The inclusion and exclusion criteria were the same as for the 1st stage of the study. Patients with verified AVC ($n = 839$) aged 41 to 92 years (mean age 70.4 ± 9.8 years, 49.3% were men) were included; comparison group consisted of

143 inpatients of the cardiac and cardiac surgery departments without echocardioscopic signs of AVC aged 45 to 87 years (mean age 68.3 ± 8.9 years, 51.7% were men). The groups did not differ significantly in the prevalence of AH, diabetes mellitus (DM), smoking, atrial fibrillation and heart failure.

For the first time, the gender features of the association of the coronary atherosclerosis severity with AVC, concomitant MAC and AS have been shown. The presence of "non-stenotic" AVC in males was associated with an increased MI prevalence (CAD prevalence was comparable) and with more severe coronary atherosclerosis according to coronary angiography (coronary atherosclerosis severity index 15.0 vs. 6.0 points, $p < 0.001$). At the same time, the presence of AS, regardless of gender, was associated with a decrease in the prevalence of CAD and the coronary atherosclerosis severity.

For the first time, a method was proposed to predict the severity of coronary atherosclerosis in patients older than 40 years who had indications for coronary angiography depending on gender. Age, total cholesterol and the presence of AVC were factors associated with more severe coronary artery atherosclerosis in the absence of AS in males ($R^2 = 0.28$, $p < 0.001$), and the presence of diabetes mellitus, combined AVC and MAC and a decrease in the glomerular filtration rate (GFR) ($R^2 = 0.23$, $p < 0.001$) – in females.

Aortic valve dysfunction peculiarities and structural and functional changes of the myocardium were evaluated depending on sex and types of valve lesion. Groups with II degree of AVC were significantly older compared with I degree of AVC regardless of gender but did not differ between groups with II and III degree, suggesting different rate of progression in the initial stages and at the stage of severe calcification. The presence and severity of aortic regurgitation (AR) was associated with age, AVC severity, the presence and severity of AS, and the presence of concomitant MAC.

AVC increased the AR prevalence regardless of gender even in the groups without AS (OR = 2.68 for men and OR = 2.43 for women). The presence of AVC, regardless of AS presence, was associated with increasing of the left ventricle myocardial mass index and the concentric left ventricular hypertrophy prevalence

($p < 0.031$). Eccentric remodeling was more common in males compared with females (especially in the presence of AS and combined AVC and MAC). MAC presence was associated with higher prevalence of mitral regurgitation (84.4 vs 63.3%, $p < 0.001$ in men, 78.6 vs 63.5%, $p = 0.001$ in women), with more severe AV calcification ($r_{rb} = 0.198$, $p < 0.001$ in men and $r_{rb} = 0.259$, $p < 0.001$ in women) and with AS presence (the presence of concomitant MAC increased AS probability in men aged 50-69 years (OR = 2.00) and in women regardless of age (OR = 2.32 in the group of 50-69 years and OR = 2.09 in the group over 70 years)).

Current scientific data on the factors associated with the presence of AS in patients with AVC have been supplemented. For the first time, the levels of laboratory parameters associated with the presence of AS in cardiac patients with AVC depending on gender were identified. Probability of AS presence in men with AVC was increased in the presence of factors such as smoking, levels of lipoprotein (a) > 0.44 g/l, C-reactive protein > 5.2 mg/l, total oxyproline > 30 μmol/l, deoxypyridinoline > 8.0 Pyride nmol/creatinine mmol, uric acid > 0.340 mmol/l. Women with AVC had increased probability of AS presence in case of calculated GFR decrease (every 15 ml/min/1,73 m^2 increased the probability of the presence of AS ≈ by 8%), with triglycerides level > 1.9 mmol/l, C-reactive protein > 6.3 mg/l, total oxyproline > 26.5 μmol/l, deoxypyridinoline > 12.0 Pyride nmol/creatinine mmol.

Clinical features and laboratory changes associated with a higher probability of conduction disorders in patients with AVC (thereby requiring ECG monitoring for timely detection of indications for pacemaker implantation) have been identified. The probability of clinically significant conduction disorders was higher with the combination of AVC less than II degree with massive MAC (OR for men = 4.33 and for women = 8.37, respectively), in the presence of CAD (OR for men = 5.11 and for women = 6.00, respectively) and with the calculated GFR decrease < 60 ml/min/1.73 m^2 (OR for men = 4.02 and for women = 1.94).

The results of the study are important for practical health care. Clinical and instrumental factors associated with variants of the course of AVC (higher AS and conduction disorders probability, more severe coronary atherosclerosis) have been

formulated. The results of the dissertation research are introduced into the work of hospitals of Khmelnytsky and Vinnytsia regions and into the educational process of the departments of Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерно-вікові особливості типів ураження клапанів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Кримський терапевтичний журнал. 2010; 2 (2): 42-8.
2. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості клапанних вражень у пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця та артеріальною гіпертензією при наявності цукрового діабету. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011; 15 (1): 115-7.
3. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості порушень ритму серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2011; 16: 137-41.
4. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів з кальцинозом клапанів серця залежно від статі. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017; 29: 145-50.
5. Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, et al. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7.

6. Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282 (9): 53-61.
7. Ivanov V, Iuzvyshyna O, Baranova O, Shchepina N, Savitska Y. Gender differences of structural and functional changes, and left ventricular miocardial remodeling in patients with aortic valve calcification. Georgian Medical News. 2019; 290 (5): 63-8.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба серця: особливості клінічного перебігу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України; 2008 Вер 24-26; Київ. УКЖ. 2008; додаток 2. с. 201.
9. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Особливості порушень ліпідтранспортної функції крові при кальцинуючій хворобі клапанів серця в поєднані з ГХ у осіб Подільського регіону. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали X Національного конгресу кардіологів України; 2009 Вер 23-25; Київ. УКЖ. 2009; додаток 1. с. 128.
10. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Взаємозв`язок підвищеного рівня ліпопротеїну (а) з наявністю стенозування аортального клапану у осіб з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України; 2011 Вер 21-23; Київ. УКЖ. 2011; додаток 1. с. 131.
11. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів з кальцинозом клапанів серця. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»; 2017 Чер 23-24; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2017. с. 67-70.

12. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Гендерні особливості ураження аортального клапану при його кальцифікації. В: Korecka M, editor. Матеріали International Multidisciplinary Conference «Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland» / «Ключові питання освіти і науки: перспективи розвитку для України та Польщі»; 2018 Jul 20-21; Stalowa Wola. Vol.1. Stalowa Wola: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2018. с. 50-4.
13. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості ураження клапанного апарату серця та порушення атріовентрикулярної провідності в пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-28; Київ. УКЖ. 2018; додаток 1. с. 144-5.
14. Іванов ВП, Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ, Щепіна НВ, Сухарєв ВА. Гендерні особливості факторів, асоційованих з наявністю аортального стенозу, у пацієнтів з кальцинозом аортального клапану. В: Матеріали International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries»; 2019 May 10-11; Lublin. Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2019. с. 93-8.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

15. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: сучасні погляди на етіопатогенез. Український медичний часопис. 2008; 67(5): 102-7.
16. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: клінічна симптоматика, чинники прогресування та несприятливого прогнозу. Український медичний часопис. 2010; 76(2): 84-8.

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 18

ВСТУП 21

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 27

1.1 Кальцифікація аортального клапана: етіопатогенез та фактори ризику, поширеність, гендерні особливості 27

1.2 Особливості перебігу та наслідки кальцифікації аортального клапана, взаємозв’язок з ішемічною хворобою серця 34

1.3 Кальцифікація кільця мітрального клапана, особливості етіопатогенезу та вплив на прогноз 42

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ 49

2.1 Особливості дизайну проведеного дослідження і клінічна характеристика обстежених хворих 49

2.2 Методи дослідження 60

2.3 Методи статистичного аналізу 63

РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (ВІДКРИТЕ КОГОРТНЕ СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) 65

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА НАЯВНОСТІ АСОЦІАТИВНИХ ЗВ’ЯЗКІВ ІЗ СУПУТНІМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ І СТАНАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ) 79

4.1 Аналіз особливостей клінічного перебігу ішемічної хвороби серця та стану коронарного русла залежно від типу ураження клапанів, наявності стенозу аортального клапана та статі 79

4.2 Аналіз особливостей порушення функції клапанів у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності супутнього ураження кільця мітрального клапана та статі 97

4.3 Аналіз особливостей структурно-функціонального стану міокарда залежно від наявності кальцифікації аортального клапана, супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана, наявності стенозу аортального клапана та статі 107

РОЗДІЛ 5. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СТЕНОЗУ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА 118

РОЗДІЛ 6. ГЕНДЕРНО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ЗВ'ЯЗОК З РІЗНИМИ КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ЧИННИКАМИ 126

6.1 Гендерно-вікові особливості порушення функції аортального клапана у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана 126

6.2 Гендерно-вікові особливості порушення провідності серця у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана 135

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 146

ВИСНОВКИ 175

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 178

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 179

ДОДАТКИ 203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада
АВКГ – аортовентрикулокоронарографія
АГ – артеріальна гіпертензія
АК – аортальний клапан
апоА – аполіпопротеїн А
апоВ – аполіпопротеїн В
АР – аортальна регургітація
АС – аортальний стеноз
АТ – артеріальний тиск
БНПГ – блокада ніжок пучка Гіса
ВР – відносний ризик
ВТМ – відносна товщина міокарду
ВШ – відношення шансів
ГІМ – гострий інфаркт міокарду
ГКС – гострий коронарний синдром
ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
ДІ – довірчі інтервали
ДПІД – дезоксипіридинолін
ЕГ – ексцентрична гіпертрофія
ЕКГ – електрокардіографія
ЕхоКГ – ехокардіографія
ЗХС – загальний холестерин
ІА – індекс атерогенності
ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин
ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана

ІКДР	– індекс кінцево-діастолічного розміру
ІКСР	– індекс кінцево-систолічного розміру
ІЛП	– індекс розміру лівого передсердя
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПШ	– індекс правого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КАК	– кальцифікація аортального клапана
КАК/ККМК клапанів	– поєднана кальцифікація аортального та кільця мітрального
КГ	– концентрична гіпертрофія
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
ККМК	– кальцифікація кільця мітрального клапана
КМК	– кільце мітрального клапана
КР	– концентричне ремоделювання
КСР	– кінцево-систолічний розмір
КТ	– комп’ютерна томографія
ЛА	– легенева артерія
ЛП	– ліве передсердя
ЛП(а)	– ліпопротеїн (а)
ЛФ	– лужна фосфатаза
ЛШ	– лівий шлуночок
МК	– мітральний клапан
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МР	– мітральна регургітація
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НГ	– нормальна геометрія

ПШ – правий шлуночок

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації

$Ca_{іоніз}$ – іонізований кальцій

$Ca_{заг}$ – загальний кальцій

СК – сечова кислота

СН – серцева недостатність

СРП – С-реактивний протеїн

СССВ – синдром слабкості синусового вузла

ТГ – тригліцериди

ТР – трикуспідальна регургітація

ФВ – фракція викиду

ФП – фібриляція передсердь

ФС СШ – фракція скорочення середнього шару міокарда

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ШВР – штучний водій ритму

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

p – рівень значущості

$P_{сист}$ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії

r_s – коефіцієнт кореляції Спірмена

r_{pb} – рангово-бісеріальний коефіцієнт кореляції

r_{rb} – точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції

φ – дихотомічний коефіцієнт кореляції

ВСТУП

Актуальність теми. Аортальний стеноз (АС) в розвинутих країнах є третім за частотою кардіоваскулярним захворюванням після ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ) [99], і при оцінці причин АС кальцифікація аортального клапана (АК) є домінуючою (81,9 %) причиною [82]. Поширеність кальцифікації АК збільшується з віком, складаючи в розвинених країнах від 25 % у осіб старше 65 років до 50 % у віковій групі старше 85 років [55, 124] і, враховуючи тенденцію до постаріння населення, слід очікувати зростання поширеності кальцифікації АК протягом найближчих десятиріч. Поширеність кальцифікації АК географічно неоднорідна, описані расові відмінності [89, 127, 133]. В Україні лише поодинокі дослідження оцінювали поширеність кальцифікації АК [21]. Навіть при відсутності ознак стенозування клапана пацієнти з кальцифікацією АК мають підвищений кардіоваскулярний ризик [87, 113, 120, 124, 125], хоча до сьогодні не є точно визначеним, чи кальцифікація АК є маркером коронарного атеросклерозу, чи асоціюється з іншими факторами ризику, такими як системне запалення [124]. Патологічними станами, асоційованими з наявністю та прогресуванням кальцифікації АК, є порушення провідності та формування АС. Стеноз виникає не у всіх пацієнтів з кальцифікацією АК, але від моменту появи початкових ознак стенозування патологічний процес у всіх пацієнтів прогресуватиме до формування важкого АС, який потребуватиме високозатратного оперативного лікування [124]. Хоча актуальні на сьогодні рекомендації ESC/EACTS та AHA/ACC [38, 116] свідчать про відсутність ефективної медикаментозної стратегії, здатної вплинути на попередження виникнення чи прогресування АС, але поглиблення знань про патофізіологію кальцифікації АК призводить до відкриття нових потенційних терапевтичних мішеней [99] і переоцінки результатів попередніх досліджень. Враховуючи наявність двох фаз прогресування АС з різними факторами ризику [127] і потенційною можливістю фармакологічного впливу на ранній стадії, покращення наслідків перебігу захворювання залежить від ідентифікації

пацієнтів, які мають ризик формування ураження клапанів, і пошук предикторів формування АС у пацієнтів з кальцифікацією АК є актуальним. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених вивченню кальцифікації АК та зумовленого ним АС, є лише невелика кількість досліджень, присвячених гендерним особливостям перебігу та наслідків кальцифікації АК [32, 100, 145, 149].

Зважаючи на вищезазначене, дослідження гендерних особливостей поширеності кальцифікації АК і зумовленого нею АС, факторів, асоційованих з наявністю АС у пацієнтів з кальцифікацією АК, та асоціації з іншими патологічними станами представляє певний практичний інтерес для охорони здоров'я України.

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

Тема дисертації «Гендерні особливості кальцинозу аортального клапану, патогенетичні паралелі з різними метаболічними чинниками» затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 1 від 22 січня 2009 року) та засіданні Проблемної комісії «Кардіологія і ревматологія» АМН України (протокол № 6/2 від 30 червня 2009 року). Уточнену назву теми «Кальцифікація аортального клапана: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу» затверджено на засіданні Вченої ради Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 9 від 26 червня 2020 року).

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність кальцифікації АК у кардіологічних хворих, визначити її анатомічні варіанти (наявність спричиненого кальцифікацією стенозу АК та супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана (КМК)) та проаналізувати його зв'язок з віком та статтю хворих (1 етап дослідження).
2. З'ясувати гендерні особливості клінічного перебігу ІХС та анатомічного ураження коронарних артерій залежно від варіанту клапанного ураження (кальцифікація АК, АС, супутня кальцифікація КМК) та виявити чинники, які асоційовані з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій (2 етап дослідження).
3. Оцінити особливості порушення функції клапанів та структурно-функціонального стану міокарда залежно від варіанта клапанного ураження та статі хворих (2 етап дослідження).
4. З'ясувати статеві особливості порушень метаболічного статусу хворих з кальцифікацією АК залежно від наявності АС (3 етап дослідження) та визначити найбільш інформативні чинники, які асоційовані з різними варіантами перебігу кальцифікації АК у цієї когорти пацієнтів.
5. Оцінити частоту клінічно значимих порушень провідності серця у хворих з кальцифікацією АК та визначити їх зв'язок з віком, статтю, варіантами ураження клапана та іншими клінічно-інструментальними чинниками.

Об'єкт дослідження – кальцифікація аортального клапана.

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

кальцифікацією АК; фактори, асоційовані з варіантами перебігу кальцифікації АК (стенозування АК, порушення провідності).

Методи дослідження: збір даних медичної документації; лабораторні (оцінка ліпідтранспортної функції крові, функції нирок, стану пуринового обміну та мінерального обміну); інструментальні (ультразвукова денситометрія); аналітико-статистичні.

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

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

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

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

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

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

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес амбулаторно-поліклінічного відділення комунального некомерційного підприємства «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради, кардіологічного відділення комунального підприємства «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради, клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова» Вінницької обласної ради, у педагогічний процес підготовки студентів кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І Пирогова, підготовки лікарів-інтернів та лікарів-курсантів кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, що підтверджено 10 актами впровадження.

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

статистичний аналіз результатів дослідження, написані розділи дисертації. Спільно з науковим керівником визначено мету, завдання, об’єкт та методи дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, а також забезпечено впровадження результатів у клінічну практику та навчальний процес. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

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

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

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

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кальцинуюча хвороба аортального клапана (calcific aortic valve disease в англомовній літературі) є найбільш частою формою АС у всьому світі. В розвинених країнах АС є третім за частотою кардіоваскулярним захворюванням після ІХС та АГ [99]. В дослідженні Euro Heart Survey on Valvular Heart Diseases, в якому аналізували дані 5000 пацієнтів із середньоважкими та важкими клапанними вадами серця, спричинений кальцифікацією АС був найбільш частою вадою серед пацієнтів із захворюваннями нативних клапанів (43,1 %), і при оцінці етіології вад серця дегенеративні зміни були домінуючою причиною АС (81,9 %), мітральної регургітації (МР) (61,3 %) та аортальної регургітації (АР) (50,3 %) [82].

Кальцинуюча хвороба АК характеризується повільнопрогресуючим фіброкальцинуючим ремоделюванням АК, яке виникає, як правило, після 60 років і призводить до патологічного фіброзування та/або вогнищ ектопічної осифікації у АК, при цьому початкова стадія, аортальний склероз (aortic sclerosis), характеризується потовщенням і незначною кальцифікацією АК, без перешкод кровотоку на клапані; у певної частини пацієнтів ущільнення і кальцієве звапнення стулок призводить до виникнення обструкції вихідного тракту без первинного формування комісуральних зрощень [19].

Протягом останніх 50 років підходи до ведення спричиненого кальцифікацією АС практично повністю змінилися – доплер-ехокардіографія стала методом вибору для діагностики і моніторування АС [38], змінивши катетеризацію серця, активність процесу кальцифікації може бути оцінена при позитронно-емісійній томографії з використанням ^{18}F-NaF [85, 178], транскатетерна корекція вади розглядається як альтернатива відкритому оперативному втручанню. В той же час ефективної фармакологічної стратегії, яка була б спроможна принаймні сповільнити прогресування АС, на теперешній час

немає, хоча поглиблення знань про патофізіологію кальцинуючої хвороби АК і відкриття нових потенційних терапевтичних мішеней для фармакологічного втручання ініціюють нові дослідження [99]. Покращення наслідків перебігу захворювання, таким чином, залежить від ідентифікації пацієнтів, які мають ризик формування ураження клапанів, точної оцінки важкості АС, адекватного лікування супутніх захворювань та зваженого вибору часу та типу оперативного втручання [124].

1.1 Кальцифікація аортального клапана: етіопатогенез та фактори ризику, поширеність, гендерні особливості

Патогенез. Кальцифікація АК, яка раніше вважалася наслідком «вікового зношування», на сьогодні розглядається як активний і потенційно керований процес [135, 147], що перебігає у дві фази – початкову, яка характеризується ендотеліальною дисфункцією, відкладанням ліпідів та запаленням, і має подібність до атеросклеротичного процесу, та фазу прогресування, де мають значення прокальцифікуючі та проостеогенні фактори. У багатьох дослідженнях було продемонстровано значення таких факторів ризику як вік, тютюнопаління, АГ, метаболічний синдром та цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія [18, 131]. Подібність факторів ризику до таких при атеросклерозі, а також позитивні результати використання статинів на тваринних моделях і у ретроспективних дослідженнях зумовили точку зору на кальцинований АС як на практично подібний до атеросклерозу процес і започаткували проведення ряду проспективних досліджень, які оцінювали вплив статинів на прогресування. Однак у трьох незалежних рандомізованих проспективних дослідженнях [51, 56, 138] не було виявлено впливу статинів на сповільнення прогресування АС, що змусило дослідників переглянути погляди на патофізіологію АС і розглядати вплив кардіоваскулярних факторів ризику у фазі «ініціації», тоді як в фазі прогресування «кальцій породжуватиме кальцій», тобто прогресування кальцифікації є самопідтримуючим процесом, незалежним від ліпідної

інфільтрації та запалення. На початкових стадіях, при формуванні фіброзу при кальцифікації АК показане значення дефіциту NO та локальної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Формування кальцинатів опосередковується численими білками, які приймають участь в регуляції хондро- та остеогенезу (остеобласт-специфічні протеїни Cbfa1/Runx2, кістковий морфогенний протеїн BMP-2, остеопонтин, остеокальцин, кістковий сіалопротеїн, RANK/RANKL/OPG-система, Notch-протеїни), описана присутність остеобласто-подібних клітин, і на пізніх стадіях кальцифікації гістологічними знахідками можуть бути ділянки хрящової та кісткової тканини навіть з ділянками кісткового мозку [62, 90, 131]. Так, у видалених при оперативних втручаннях АК найчастіше мали місце фіброз і кальцифікація, і у невеликій частині (10-15 %) випадків – остеогенна метаплазія, з присутністю остеобластоподібних клітин, хондроцитів та кісткового мозку. Частота метаплазії була вищою в двостулкових клапанах порівняно із тристулковими (30,1 % vs. 11,5 %), була вищою у чоловіків незалежно від типу клапану та більш високою при наявності супутньої хронічної хвороби нирок (ХХН) або атеросклерозу [99, 159]. Кальциновані АК часто містили щільні запальні інфільтрати, переважно макрофагальні. Мінералізація починалася в фіброзному шарі і найчастіше біля вогнищ відкладання ліпідів. Вважається, що ліпідна інфільтрація відіграє центральну роль в промотуванні запалення, яке передує патологічній мінералізації і може індукувати остеогенну програму в АК [99].

Також з прогресуванням кальцифікації пов’язують дефіцит інгібіторів ектопічної кальцифікації, таких як фетуїн А та MGP (матриксні gla-протеїни). Зниженням плазменних рівнів цих інгібіторів пояснюють поширену судинну кальцифікацію при термінальних стадіях ниркової недостатності. Зниження рівня фетуїну А було асоційоване з прогресуванням АС у пацієнтів старших за 70 років [109], тоді як знижений рівень MGP був предиктором більш швидкого прогресування у пацієнтів молодше 60 років [131].

Значення окремих факторів ризику. Значення підвищеного рівня ліпідів дотепер є дискутабельним. В ряді досліджень було продемонстровано більш

високі рівні загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ) та більш низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у пацієнтів з наявністю кальцинуючої хвороби клапанів серця, особливо при аналізі пацієнтів з початковими стадіями, без явної гемодинамічної обструкції [75, 147]. В той же час дані щодо впливу підвищених рівнів ліпідів на прогресування кальцифікації менш переконливі [147]. Крім того, в трьох великих проспективних дослідженнях не було отримано переконливих даних щодо впливу статинів на прогресування зумовленого кальцифікацією АС. Відсутність ефекту статинів може бути зумовлена цільовою групою пацієнтів в цих дослідженнях (нормохолестеринемічні пацієнти похилого віку із середньоважким та важким АС), разом з тим ряд авторів вважають, що позитивний ефект статинів міг «врівноважуватися» їх впливом на погіршення інсулінорезистентності, промотуванням остеогенного фенотипу та відсутністю впливу на рівень циркулюючого ліпопротеїну (а) (ЛП(а)) [47]. В той же час в субдослідженні SEAS було показано позитивний вплив гіпохолестеринемічної терапії на сповільнення темпу прогресування АС у підгрупі пацієнтів з низькою піковою швидкістю току крові на АК та рівнем ХС ЛПНЩ у верхньому квартилі на початку дослідження, на відміну від пацієнтів із середнім ступенем АС, де не було отримано даних про позитивний вплив терапії [76]. В будь-якому випадку, «неуспіх» статинів потенційно може свідчити про існування відмінностей між ІХС та кальцифікацією клапанів серця [147].

Рівень ЛП (а) є визнаним кардіоваскулярним фактором ризику, незалежно асоційованим з наявністю ІХС та інсульту. В ряді досліджень було продемонстровано вплив підвищеного рівня ЛП (а) як на наявність, так і на прогресування кальцифікації АК, важливість визначення його рівня при наявності кальцифікації АК та використання ЛП (а) як потенційної терапевтичної мішені при кальцифікації АК [94, 168, 173 ,174]. G. Thanassoulis et al. описували зв’язок кальцифікації АК та спричиненого нею АС з генетичним поліморфізмом ЛП (а) в різних етнічних групах [157]. Проаналізувавши дані двох великих популяційних

генетичних досліджень, P.R. Kamstrup et al. виявили, що генетично опосередковане підвищення рівня ЛП (а) підвищувало відносний ризик наявності зумовленого кальцифікацією АС від у 1,2 рази при рівні 5-19 мг/дл до у 2,9 рази при рівні понад 90 мг/дл [88]. При аналізі дослідження ASTRONOMER було показано, що прогресування АС було швидшим у пацієнтів із верхнім тертилем рівня ЛП (а) (понад 58,5 мг/дл), і ці пацієнти мали більш високий відносний ризик протезування АК та серцевої смерті [47]. В дослідженні K.H. Zheng et al. [177] більш високі рівні ЛП (а) асоціювались з більш активною кальцифікацією АК (оціненою при позитронно-емісійній томографії з використанням ^{18}F-NaF), більш швидким гемодинамічним прогресуванням та підвищенням ризику протезування АК та смерті. Цими ж авторами було показано індукцію остеогенної диференціації інтерстиціальних клітин клапана під впливом окислених фосфоліпідів in vitro та можливість інгібування цього процесу при використанні моноклональних антитіл E06. У великому популяційному дослідженні EPIC (European Prospective Investigation into Cancer)-Norfolk рівень ЛП (а) понад 50 мг/дл асоціювався з наявністю АС незалежно від віку, статі та наявності ІХС [177].

Роль запалення є дискутабельною. З одного боку, було показано підвищення рівня С-реактивного протеїну (СРП) в плазмі крові [71] та його експресії у клапанах, видалених при протезуванні у пацієнтів з наявністю АС [146] та зниження рівня СРП після протезування АК [74], а, з іншого боку, у великому проспективному дослідженні G.M. Novaro et al. не було виявлено асоціації підвищеного рівня СРП ані з наявністю кальцифікації АК, ані з розвитком АС у пацієнтів із кальцифікацією АК [118].

Оскільки існують етнічні відмінності у ризику виникнення кальцинуючої хвороби клапанів серця, ряд авторів вважають доцільним оцінку факторів ризику для окремих рас для розробки профілактичної стратегії АС [171]. Таке дослідження було проведене в Японії, де фактором ризику прогресування кальцифікації АК у пацієнтів старше 50 років було вживання варфарину з приводу супутніх захворювань (але не кардіоваскулярні фактори ризику), і більш

повільне прогресування спостерігали у пацієнтів із швидкістю току на АК < 2 м/с, які отримували сартани для лікування супутніх захворювань та у пацієнтів із швидкістю току на АК ≥ 2 м/с, які отримували інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) [171].

Судинна кальцифікація є також досить поширеною при ХХН. Поширеність АС у пацієнтів з ХХН складає 9,5 % порівняно з приблизно 3,5 % в загальній популяції з подібним патерном щодо АР (19 % проти 10 %) [105]. В дослідженні C.S. Fox et al. [68], де оцінювали асоціацію наявності кальцифікації АК та КМК із порушенням функції нирок, було виявлене 60 % збільшення ризику наявності кальцифікації КМК у пацієнтів із зниженням рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2. Як наявність, так і важкість кальцифікації асоціюється з підвищенням загальної та кардіоваскулярної смертності у пацієнтів із ХХН [105]. Пацієнти з наявністю порушення функції нирок та кальцифікацією КМК мали втричі вищий ризик смерті порівняно з пацієнтами з нормальною нирковою функцією та без кальцифікації КМК [68].

Було показано незалежну від віку, статі, тривалості ЦД, індексу маси тіла (ІМТ), паління, АГ, дисліпідемії та рівня ШКФ асоціацію неалкогольного стеатогепатиту та кальцифікації АК та/або КМК у пацієнтів з ЦД 2 типу [44, 103, 124].

Різницю в факторах ризику появи кальцифікації АК де-ново та прогресування вже існуючої кальцифікації було показано в дослідженні MESA. Наявність та прогресування кальцифікації АК оцінювались за допомогою комп’ютерної томографії (КТ) в мультиетнічній популяції, відносно молодій (61,8 ± 10,1 років), із порівняно невеликою кількістю супутніх захворювань (74 % нормоглікемічні, 64 % нормотензивні). Поява нових випадків кальцифікації АК була асоційована з віком, чоловічою статтю, ІМТ, тютюнопалінням, більш високим рівнем тригліцеридів (при подібних рівнях ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ), анамнезом вживання антигіпертензивних та гіполіпідемічних препаратів. На противагу, прогресування вже існуючої кальцифікації не було асоційовано з віком, і

залежало від статі (чоловіки) та ступеню кальцифікації на початку дослідження [127].

В іншому проспективному дослідженні, де також оцінювали фактори, які впливають на прогресування склерозу АК до ступеню АС, кардіоваскулярні фактори ризику не мали впливу на прогресування склерозу АК, хоча в підгрупі без аортального склерозу на початку дослідження більші рівні СРП підвищували ризик ущільнення АК. Ризик прогресування склерозу був вищим у пацієнтів із порушеною чутливістю тромбоцитів до NO та із підвищеною жорсткістю артерій. Як у пацієнтів із існуючим аортальним склерозом, так і у пацієнтів без склерозу АК на початку дослідження використання ІАПФ/сартанів мало протективний вплив, сповільнюючи прогресування склерозу [152].

Поширеність аортального склерозу. Склероз АК, преклінічна фаза кальцинуючої хвороби АК, визначається як фокальні вогнища кальцифікації клапану та його потовщення без значимого порушення кровотоку (швидкість току крові на АК < 2,0 м/с). Поширеність аортального склерозу збільшується з віком, складаючи в розвинених країнах від 25 % у осіб старше 65 років до 50 % у віковій групі старше 85 років. У великому мета-аналізі MOOSE поширеність склерозу АК (оціненого як потовщення та/або кальцифікація клапана, що не призводили до збільшення швидкості кровотоку на АК) в різних дослідженнях відрізнялась залежно від методу діагностики (трансторакальна ехокардіографія чи КТ), досліджуваної популяції (вік, наявність захворювань) від 6,2-7,7 % в дослідженнях, які оцінювали поширеність аортального склерозу у здорових (або визначених як такі, що не мали кардіоваскулярних захворювань) із середнім віком 60 років до 41,6 % в дослідженні, де середній вік складав 81 рік. Захворюваність залежно від методу діагностики складала від 1,7 до 4,1 % (КТ) та від 7,5 до 8,8 % (трансторакальна ехокардіографія) [55]. В популяційному дослідженні, яке було проведене в Іспанії (особи старше 65 років, n=1068), певний ступінь потовщення та кальцифікації АК мали 45,4 % осіб, а в групі старше 85 років – 73,5 % осіб, АС – 3 % та 7,4 % відповідно. Факторами, асоційованими як з наявністю, так і з важкістю аортального склерозу, були вік, тютюнопаління, АГ, обвід талії,

зниження плечо-гомілкового індексу < 0,9, тоді як наявність ЦД та ХХН були асоційовані лише з наявністю важкого ураження, але не початкової стадії [67]. В нещодавньому дослідженні, де оцінювали поширеність саме кальцифікації АК при ультразвуковому дослідженні, поширеність складала 16,7, 16,7, 16,2, 23,3 та 67,0 % у вікових групах 65-69 років, 70-74 років, 75-79 років, 80-84 років та ≥ 85 років відповідно [172]. Факторами, асоційованими з кальцифікацією АК, були вік, наявність ЦД та ІХС [172].

Гендерні особливості кальцифікації клапанів серця. В дослідженні S.C. Stamou et al. Не було отримано даних про гендерні чи расові відмінності в частоті смертності після протезування АК, хоча частота ускладнень мала гендерні відмінності (жінки частіше порівняно з чоловіками мали інсульт, тоді як чоловіки частіше мали інфаркт міокарда (ІМ) та септицемію) [149].

В дослідженні, де з використанням КТ оцінювали вираженість кальцифікації в різних судинних басейнах (коронарне русло, АК, КМК та грудна аорта) у пацієнтів з важким АС, було отримано дані про більший об’єм кальцію в усіх оцінюваних судинних басейнах у чоловіків. Кількість кальцію в коронарному басейні, АК та аорті значимо корелювала з чоловічою статтю [100]. Подібні результати отримували S.R. Aggarwal et al., які при співставному ступені важкості АС виявляли більш важку кальцифікацію АК (оцінену при КТ) у чоловіків порівняно з жінками [32]. Зрештою, ці результати були підтверджені ще в одному недавньому дослідженні, де було показано більший ступінь кальцифікації та більшу щільність кальцинатів АК у чоловіків, і, натомість, більший ступінь фіброзу (оцінений гістологічно у видалених при протезуванні клапанах) у жінок [145].

1.2 Особливості перебігу та наслідки кальцифікації аортального клапана, взаємозв’язок з ішемічною хворобою серця

Наслідки кальцифікації аортального клапана. Несприятливі кардіоваскулярні наслідки спостерігають при кальцифікації АК навіть при відсутності ознак

стенозування. Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з наявністю склерозу та кальцифікації АК оцінювався в декількох дослідженнях. В Cardiovascular Health Study присутність склерозу АК у пацієнтів старше 65 років без ІХС в анамнезі асоціювалась із 52 % збільшенням ризику смерті від кардіоваскулярних причин та 40 % збільшенням ризику ІМ протягом 5 років, навіть після виключення впливу інших відомих факторів кардіоваскулярного ризику [124]. В дослідженні LIFE пацієнти без серцево-судинних захворювань в анамнезі мали вдвічі більший кардіоваскулярний ризик при наявності склерозу АК [120]. В Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) було показано збільшення на 50 % ризику кардіоваскулярних подій, на 72 % – ризику коронарних подій, і вдвічі – ризику кардіоваскулярної смерті у пацієнтів з склерозом АК порівняно з пацієнтами з інтактним АК [125]. У Heinz Nixdorf Recall Study наявність кальцифікації АК була визначена як додатковий фактор ризику кардіоваскулярних подій поряд з описаними у Фремінгемському дослідженні та наявністю кальцифікації коронарних артерій [87]. В дослідженні M. Naseem et al. [113] наявність склерозу АК асоціювалась з достовірно вищою частотою великих несприятливих кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців спостереження у пацієнтів, яким було виконане черезшкірне коронарне втручання (44, 8% vs. 24,6 %, p = 0,0082). При мета-аналізі досліджень, які оцінювали ризики у пацієнтів з аортальним склерозом, було показано збільшення відносного ризику (ВР) коронарних подій (ВР = 1,72 (1,19; 2,49)), навіть незалежно від наявності кальцифікації коронарних судин, з яким описано асоціацію аортального склерозу. Також було показано збільшення загальної (ВР = 1,36 (1,17; 1,59)) та кардіоваскулярної смертності (ВР = 1,69 (1,32; 2,15)). Хоча в окремих дослідженнях не було виявлено значимого підвищення ризику інсульту, мета-аналіз продемонстрував збільшення ризику інсульту на 27 % у пацієнтів з аортальним склерозом при порівнянні з пацієнтами з нормальним АК [55]. В проспективному дослідженні, яке оцінювало вплив кальцифікації АК та кальцифікації КМК на загальну та кардіоваскулярну смертність, було виявлено в 3,5 рази вищий рівень смертності у осіб із кальцифікацією АК порівняно з такими без кальцифікації АК та в 3,8 разів вищий

рівень смертності при наявності кальцифікації КМК порівняно з пацієнтами без кальцифікації КМК. Наявність поєднаної кальцифікації АК та КМК додатково збільшувала ризик. Жінки з кальцифікацією АК мали вищий порівняно з чоловіками ризик загальної та кардіоваскулярної смертності [165]. Ще в одному ретроспективному дослідженні оцінювали вплив кальцифікації клапанів на ризик загальної та кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з ЦД 2 типу. Ураження одного клапана мали 33,7 % і ураження двох клапанів – 13,4 % пацієнтів з ЦД 2 типу старше 60 років. Пацієнти з наявністю кальцифікації мали вищий ризик смерті від усіх причин порівняно з такими без ураження клапанів (ВР = 2,3 для пацієнтів з ураженням одного клапана та ВР = 9,3 при поєднаному враженні клапанів після виключення впливу статі, віку, ІМТ, АТ, ІМ в анамнезі, тютюнопаління, тривалості ЦД, рівня HbA1C, ліпідів крові, ШКФ), подібні дані були отримані при аналізі кардіоваскулярної смертності [139].

Дотепер вважається невизначеним, чи є наявність кальцифікації АК маркером ураження коронарних судин чи це є відображенням інших факторів ризику, таких як системне запалення [124].

Прогресування кальцифікації аортального клапана до ступеня стенозу. Прогресування від склерозування АК до ступеня АС спостерігають лише у 10-15 % пацієнтів за період від 2-х до 5-ти років, але практично всі пацієнти, які матимуть навіть незначний ступінь обструкції, прогресуватимуть до необхідності протезування АК.

В мультиетнічному дослідженні було описано расові відмінності прогресування кальцифікації – в китайській популяції темп прогресування був достовірно нижчим (3,5 ОД/рік) порівняно з білими (12,7 ОД/рік), темношкірими (8,4 ОД/рік) та латиноамериканцями (9,7 ОД/рік), і найвищий темп було зареєстровано у пацієнтів білої раси [127].

Згідно даних метааналізу S. Coffey et al., частота прогресування аортального склерозу до АС становила від 1,8 до 1,9 % на рік [55]. Таким чином, поширеність АС значимо нижча порівняно з аортальним склерозом і збільшується з віком, складаючи 0,4 % в загальній популяції, 1,7 % в популяції старше 65 років та 3,4 %

у осіб старше 75 років (75 % з яких мали важкий АС з наявністю симптомів) [99]. В проспективному популяційному дослідженні Tromsø Study (2012) захворюваність АС складала 4,9 ‰/рік [66].

Зважаючи на постаріння популяції та відсутність превентивної стратегії прогнозується зростання поширеності спричиненого кальцифікацією АС із збільшенням в розвинутих країнах протягом наступних 50 років числа пацієнтів з АС старше 70-75 років вдвічі [99].

Велике канадське дослідження (n = 37970) продемонструвало зростання частоти госпіталізації з приводу АС з 36 до 39 на 100 тис. За період з 2004 по 2013 рік, особливо у пацієнтів старших 85 років (на 29 %), а також зниження смертності у пацієнтів, яким було виконано протезування АК (ВР = 0,55 для 30-денної смертності та 0,74 для 1-річної смертності), в той час як показники летальності та смертності у неоперованих пацієнтів не змінились [57].

В той же час, у розвинених країнах протягом останніх десятиліть спостерігають зменшення частоти реєстрації та наслідків основних кардіоваскулярних захворювань, включаючи гострий ІМ та серцеву недостатність (СН). Це пояснюють, з одного боку, широким впровадженням ефективних стратегій лікування, зокрема засобів, що впливають на РААС, бета-блокаторів та статинів, а з іншого боку – зміною стилю життя, включаючи зниження рівня паління. Оскільки АС має деякі спільні фактори ризику з ІХС та СН, то корекція кардіоваскулярних факторів ризику потенційно може призвести до зниження поширеності АС, як було показано в Шведському популяційному дослідженні, де порівнювали поширеність АС з 1989 до 2009 року, використовуючи дані національного реєстру. Скорегована за віком поширеність АС значимо знизилася як у чоловіків (з 15,0 до 11,4 на 100 тис.), так і у жінок (з 9,8 до 7,1 на 100 тис.), збільшився вік, в якому було вперше діагностовано АС (з 70 до 74 років у чоловіків та з 75 до 79 років у жінок), і зменшився рівень смертності протягом одного та трьох років [104].

Поширеність спричиненого кальцифікацією АС географічно неоднорідна, з «вогнищами» більшої поширеності [133], що пояснюють генетичними факторами.

В ряді невеликих досліджень було продемонстровано зв’язок генетичного поліморфізму аполіпопротеїнів AI, B та E, інтерлейкіну-10, NOTCH1 та ENPP1, сполучнотканинного фактору росту, рецептору хемокіну-5 із ступенем кальцифікації клапану, однак в більш крупних дослідженнях на інших вибірках ці результати не було підтверджено [99]. У великих генетичних дослідженнях, які використовували Менделівську рандомізацію, було показано асоціацію наявності кальцинатів на АК та наявності АС з генетичною схильністю до підвищеного рівня ЛПНЩ, оцінену за шкалою генетичного ризику [148], та з генетично обумовленим підвищенням рівня ЛП (а) [36, 132].

Найбільш потужними факторами ризику розвитку кальцинованого АС вважаються вік та вроджені аномалії розвитку АК (двостулковий АК). Інші фактори ризику, асоційовані з АС, мають подібність до таких при атеросклерозі – чоловіча стать, тютюнопаління, АГ, гіперхолестеринемія, ожиріння, метаболічний синдром, ЦД та підвищений рівень ЛП (а) [99].

Гемодинамічне прогресування стенозу аортального клапану. Швидкість прогресування має значні індивідуальні коливання, в середньому складаючи 0,1-0,3 м/с/рік (3-10 мм рт.ст./рік, 0,1 см^2/рік) [124]. В проспективному популяційному дослідженні Tromsø Study швидкість прогресування (оцінена по зміні трансклапанного градієнту на АК) складала 3,2 мм рт.ст./рік, причому була меншою у осіб із легким порівняно з середньоважким та важким АС і мала значну варіабельність між пацієнтами [66]. Окрім початкової важкості кальцифікації АК та ступеню АС на швидкість прогресування впливає вік, тютюнопаління, порушення функції нирок та підвищення рівня ЛП (а) (рівень понад 50 мг/дл асоціюється із вдвічі швидшим прогресуванням АС) [99]. В субдослідженні ASTRONOMER було показано вплив наявності метаболічного синдрому на більш швидке прогресування АС, більш виражений у молодших пацієнтів (до 57 років) [48]. Артеріальна гіпертензія, зокрема систолічна, будучи поширеною у пацієнтів з АС (30-70 %), прискорює прогресування АС (механічний стрес, активація РААС) та появу симптомів [99]. Дані щодо впливу статі на темпи гемодинамічного прогресування АС суперечливі [99, 124]. Ступінь АС, який

асоціюється з появою симптомів, теж значно варіює у різних пацієнтів – деякі пацієнти залишаються асимптомними декілька років при гемодинамічно важкому АС [124]. Поява симптомів є критичним фактором, що впливає на подальший перебіг АС і покази до оперативного втручання, оскільки тривалість життя при симптомному АС становить від 1 до 5 років [38, 124]. У пацієнтів з безсимптомним АС, як і у прооперованих пацієнтів смертність значимо не відрізнялась порівняно з загальною популяцією [66].

У шотландському дослідженні порівнювали особливості перебігу ізольованого АС порівняно з ізольованою АР та комбінованим ураженням АК у госпіталізованих пацієнтів. Ризик смерті був нижчим у пацієнтів з АР та комбінованим ураженням АК порівняно з ізольованим АС (0,79 (0,74, 0,84) та 0,83 (0,74, 0,93) відповідно). Факторами, асоційованими зі зниженням смертності у пацієнтів з АС, були жіноча стать та наявність АГ [41].

Ураження міокарду при кальцинуючій хворобі аортального клапану. Кальцифікація АК вважається не лише механічною проблемою, обмеженою тільки клапаном – патологічний процес вражає як лівий шлуночок (ЛШ), так і судинну систему, включаючи розширення висхідної частини аорти і збільшення ризику розшарування аорти, асоціюється у частини пацієнтів з ангіодиспластичними гастроінтестинальними кровотечами, дефіцитом фактору Віллебранда [124].

Патологічне ремоделювання міокарду ЛШ є закономірним наслідком перевантаження тиском при АС і зрештою призводить при прогресуванні АС до появи клінічних симптомів. Типи ремоделювання при сформованому АС гетерогенні і включають концентричне ремоделювання, концентричну гіпертрофію та ексцентричну гіпертрофію. Вираженість гіпертрофії ЛШ залежить не лише від важкості АС (в одному з досліджень було показано, що у пацієнтів з АС гіпертрофія ЛШ була лише слабко пов’язана з гемодинамічною важкістю обструкції [63], але й від таких факторів, як вік, стать, генетичні та метаболічні фактори та наявність супутніх ІХС та АГ. Вираженість гіпертрофії асоціюється з чоловічою статтю [62]. В той же час ще в 90-х роках минулого сторіччя було

проведено декілька досліджень у пацієнтів з важким АС, результати яких свідчили, що стать є можливою детермінантою адаптивної відповіді серця на хронічне перевантаження тиском – жінки мали тенденцію до формування концентричних моделей, тоді як чоловіки – до ексцентричної гіпертрофії [49, 61]. Ожиріння, метаболічний синдром та ЦД у пацієнтів з АС були асоційовані з більш вираженою концентричною гіпертрофією [99].

В одному з досліджень наявність АГ хоча й значимо не впливала на ремоделювання міокарду при АС (гіпертрофія ЛШ була співставною), але в післяопераційному періоді наявність АГ погіршувала процеси постопераційного ремоделювання (зменшення розмірів порожнин серця та збільшення фракції викиду (ФВ) ЛШ лише в групі без АГ) [3].

Були описані генетичні передумови формування гіпертрофії, зокрема поліморфізм ACE 1/D [62]. G.Cioffi et al. продемонстрували вищий рівень смертності у пацієнтів з асимптомним АС при наявності гіпертрофічних типів ремоделювання ЛШ [54].

Кальцифікація аортального клапана та ішемічна хвороба серця. Було описано асоціацію наявності кальцифікації АК з ІХС, коронарними подіями та збільшенням кардіоваскулярної смертності [15], і ще в 1999 році B.A.Carabello було запропоновано вважати склероз АК «вікном в коронарні артерії».

Дослідження, в якому для оцінки кальцифікації АК та коронарного атеросклерозу у порівняно молодих пацієнтів (53 ± 12 років) використовувалася мультиспіральна КТ, виявило асоціацію кальцифікації АК з наявністю і більшою поширеністю атеросклеротичного ураження коронарних судин – пацієнти з кальцифікацією АК мали ВР = 5,2 мати кальциновані бляшки, ВР = 3,2 мати змішані атеросклеротичні бляшки, але не бляшки без кальцифікації [102]. В дослідженні J. Takasu et al. практично всі пацієнти з кальцифікацією АК мали кальцифікацію коронарних судин (наявність кальцифікації оцінювали за допомогою електронно-променевої томографії), і прогресування кальцифікації АК корелювало з прогресуванням кальцифікації коронарних судин [156].

В той же час в іншому дослідженні (M. Henein et al.) при аналізі даних пацієнтів, яким було виконане оперативне втручання з приводу АС, вираженість кальцифікації коронарних артерій корелювала із вираженістю кальцифікації кореню аорти, але не з кальцифікацією АК, і автори пропонували вважати кальцифікацію кореню аорти та коронарних судин як дифузне ураження судин, а кальцифікацію стулок АК як іншу патологію. З усіх пацієнтів з кальцифікацією коронарних артерій гемодинамічно значимий стеноз виявляли лише у 39 % пацієнтів, при цьому вираженість кальцифікації в групах з наявністю стенозу АК та без нього не відрізнялась [79].

Висловлюються ідеї про відмінність факторів ризику залежно від фенотипу АС, зокрема, від наявності чи відсутності ІХС. В дослідженні J. Ljungberg [101] було проаналізовано асоціацію кардіоваскулярних факторів ризику в групі пацієнтів, які мали оперативне втручання на клапанах серця та аорті, залежно від статі, віку та наявності ІХС. У пацієнтів старше 60 років кардіоваскулярні фактори ризику мали значення лише в групі з супутньою ІХС, тоді як в групі без ІХС наявність АС асоціювалась лише з порушенням толерантності до глюкози. В групі молодше 60 років у пацієнтів без ІХС значимим фактором виявилась лише АГ, причому лише в групі до 60 років (у пацієнтів з ІХС АГ асоціювалась з наявністю АС незалежно від віку). Рівень ЗХС, ЛП (а), атерогенне співвідношення аполіпротеїдів асоціювались з наявністю АС лише в групі з ІХС старше 60 років. Порушення функції нирок мало значення лише в групі жінок з наявністю ІХС.

В дослідженні I. Sathyamurthy et al. [143] спостерігали відмінність профілю факторів ризику у пацієнтів з АС залежно від наявності чи відсутності ІХС – пацієнти з ІХС мали більшу поширеність ЦД, АГ, дисліпідемії, тютюнопаління, сімейного анамнезу ІХС порівняно з пацієнтами без ІХС. Факторами ризику в підгрупі без ІХС були наявність ожиріння та двостулкового АК.

В будь-якому разі, супутня ІХС призводить до погіршення прогнозу АС при співставній важкості вади. В мета-аналізі, що включав дані понад 8000 пацієнтів (79–85 років), що перенесли ендоваскулярну імплантацію АК, частота реєстрації ІХС варіювала в різних дослідженнях від 30,8 до 78,2 % (в середньому

48,7 %). Хірургічна корекція вади дозволяє паралельно проводити реваскуляризацію міокарду [140, 142].

1.3 Кальцифікація кільця мітрального клапана, особливості етіопатогенезу та вплив на прогноз

Патогенез кальцифікації кільця мітрального клапана. Патогенез кальцифікації КМК вивчений недостатньо. Тривалий час кальцифікація КМК вважалася дегенеративним, вік-залежним процесом, і дослідження поширеності кальцифікації КМК підтверджують асоціацію з віком. Поширеність кальцифікації КМК становить 8-15 %, збільшуючись із віком та за наявності кардіоваскулярних факторів ризику або ХХН. Кальцифікація частіше вражає задню стулку мітрального клапана (МК), аніж передню [28]. В дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, особи віком 45-84 роки без явних серцево-судинних захворювань, що належали до 4 етнічних груп) вік, жіноча стать, тютюнопаління, збільшення ІМТ, наявність ЦД, АГ, сімейний анамнез ІХС були асоційовані з наявністю кальцифікаії КМК. Поширеність кальцифікації КМК відрізнялась залежно від етнічної приналежності, і була найвищою серед осіб білої раси (12 %) і найнижчою – серед осіб жовтої раси (5 %). Асоціацію поширеності кальцифікації КМК з віком та з жіночою статтю прослідковували незалежно від етнічної приналежності [89]. За 2,3 роки спостереження кальцифікація КМК de novo розвинулася у 5 %. При дослідженні факторів, які впливали на появу кальцифікації КМК, найбільше предиктивне значення мав вік (ВР = 2,25 на 10 років). Жіноча стать, біла раса, ІМТ, ЦД, АГ, гіперліпідемія, тютюнопаління та інтерлейкін-6 також були значими предикторами розвитку кальцифікації КМК. Домінуючим предиктором прогресування вже існуючої кальцифікації КМК була вихідна важкість кальцифікації, тоді як расова належність та статус тютюнопаління мали мінімальний вплив [65].

З іншого боку, патогістологічні знахідки (наявність пінистих клітин на ранніх стадіях кальцифікації) та асоціація кальцифікації КМК з кардіоваскулярними

факторами ризику та наявністю ІХС дозволяють припустити, що кальцифікація КМК є тісно асоційованою з атеросклерозом [28]. У великому генетичному дослідженні, де використовувалась Менделівська рандомізація, було виявлено асоціацію генетично підвищеного рівня тригліцеридів з наявністю кальцифікації КМК, на відміну від рівнів ЛПВЩ та ЛПНЩ [31]. Водночас, на відміну від ІХС, кальцифікація КМК асоціюється з жіночою статтю. Кальцифікація КМК також асоціюється з факторами, що збільшують механічний стрес (АГ, пролапс мітрального клапану, АС, гіпертрофічна кардіоміопатія), з порушенням фосфорно-кальцієвого обміну при нирковій недостатності (ШКФ в одному з досліджень була достовірно нижчою при масивній, «рестриктивній» кальцифікації КМК порівняно з таким, який не порушував мобільність стулок клапану, і пропонувалось при наявності масивній кальцифікації КМК проводити активний діагностичний пошук ХХН [86]), з деякими генетичними порушеннями (синдром Марфана, синдром Гюрлера).

В дослідженні, де процес кальцифікації КМК оцінювали з використанням позитронно-емісійної томографії з використанням ^{18}F-NaF, активність кальцифікації була асоційована із вихідною важкістю кальцифікації, із жіночою статю та із функцією нирок, і не залежала від наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику. Прогресування кальцифікації КМК також залежало від ступеню вихідної кальцифікації (самопідтримуючий цикл кальцифікації) [106].

Вплив кальцифікації кільця мітрального клапана на прогноз. У дослідженні R. Ramaraj et al. [136] було продемонстровано збільшення смертності від усіх причин у пацієнтів з наявністю кальцифікації КМК – відносний ризик смерті після виключення впливу віку, статі, гіпертрофії ЛШ, порушення систолічної функції ЛШ, наявності значних порушень функціонування клапанів становив ВР = 2,5 ($P < 0,001$).

В ряді досліджень було показано асоціацію наявності кальцифікації КМК з підвищенням кардіоваскулярного ризику. Ще в 2003 році у Фремінгемському дослідженні було показано, що наявність кальцифікації КМК була незалежно

асоційована з появою нових випадків кардіоваскулярних захворювань, смерті від серцево-судинних захворювань та смерті від усіх причин, зі збільшенням відносного ризику на 10 % при збільшенні величини кальцинатів на 1 мм [69]. В дослідженні S. Kohsaka et al. [92] наявність кальцифікації КМК (і ще більшою мірою важкої кальцифікації КМК, оціненої більше ніж 4 мм) асоціювалась з розвитком ІМ та серцево-судинної смерті у осіб старше 40 років без попереднього анамнезу ІМ та інсульту.

При цьому асоціація власне з коронарним атеросклерозом є суперечливою. Так, в дослідженні S. Atar et al. [37] при аналізі співставних за факторами ризику атеросклерозу груп пацієнтів молодше 65 років наявність кальцифікації КМК асоціювалась з більш важким коронарним атеросклерозом, оціненим при виконанні коронарографії. В дослідженні, де наявність кальцифікації АК та КМК та коронарний атеросклероз оцінювали за допомогою КТ, було отримано дані про кореляцію наявності поєднаної кальцифікації клапанів (порівняно як з ізольованою кальцифікацією АК, так і з відсутністю кальцифікації клапанів) з поширеністю коронарного атеросклерозу, наявністю кальцинованих та змішаних атеросклеротичних бляшок (але не бляшок без кальцинатів) та наявністю бляшок з характеристиками «вразливості» [162]. В ретроспективному дослідженні, в яке включали пацієнтів з симптомами ІХС та кальцифікацією АК чи КМК, оцінювали вираженість кальцифікації коронарних артерій та клапанів серця (КТ). Ізольовану кальцифікацію АК мали 64 % пацієнтів (53,5 % - поєднану з кальцифікацією коронарних артерій), 34 % - поєднану кальцифікацію АК та КМК (31,6 % - з кальцифікацією коронарних артерій). Вираженість кальцифікації коронарних артерій була вища при поєднаному враженні клапанів. Наявність і вираженість кальцифікації АК та/або КМК асоціювалась з важкістю кальцифікації коронарних артерій [95]. Також було описано асоціацію наявності кальцифікації КМК з атеросклерозом периферичних артерій і було запропоновано розглядати кальцифікацію КМК як маркер атеросклеротичного процесу з ураженням судин в декількох басейнах (стенозуючий атеросклероз каротидних, коронарних артерій, артерій нижніх кінцівок) [30].

З іншого боку, в дослідженні H. Yamamoto et al. [170] наявність кальцифікації АК та кальцифікації грудної аорти корелювала як з ангіографічно оціненою важкістю коронарного атеросклерозу, так і з кількістю коронарного кальцію, оціненою при КТ, але наявність кальцифікації КМК не впливала на важкість коронарного атеросклерозу. Ще в одному дослідженні H. Bhatt et al. [42] не знайшли асоціації наявності кальцифікації КМК з обструктивним коронарним атеросклерозом. Кальцифікація КМК може, таким чином, вважатися не стільки маркером власне атеросклеротичного ураження, як бути асоційованим з іншими факторами – метаболічними, запальними, гемостатичними, які причетні до підвищення кардіоваскулярного ризику.

Досліджувалась наявність зв'язку між кальцифікацією КМК та наявністю інсультів. В проспективному дослідженні Strong Heart Study J.R. Kizer et al. [91] показали підвищення ризику інсульту при наявності кальцифікації КМК, але це було когортне дослідження (пацієнти певної раси – американські індіанці). В Cardiovascular Health Study було продемонстровано асоціацію наявності лакунарних «німих» інфарктів мозку у пацієнтів без попереднього анамнезу інсультів при наявності будь-якої кальцифікації лівої половини серця, але після стандартизації по віку, статі, расовій належності, ІМТ, рівню фізичної активності, креатиніну, систолічного артеріального тиску (АТ), ЗХС та ХС ЛПВЩ, тютюнопалінню, ЦД, ІХС та СН зв′язок кальцифікації КМК та інсультів виявився статистично незначимим [137]. Ще в одному дослідженні асоціація наявності кальцифікації КМК та інсультів була лише на межі статистичної значимості [92]. Взаємозв′язок кальцифікації КМК та інсультів може бути опосередкований формуванням фібриляції передсердь [121].

Було показано вплив кальцифікації КМК незалежно від його вираженості на погіршення діастолічної (але не систолічної) функції міокарду та погіршення функціонування лівого передсердя, особливо контрактильної функції [29].

Наявність невеликого кальцинату фіброзного кільця МК практично не впливає на мітральну гемодинаміку, але при прогресуванні кальцифікації на задню стулку МК можливе формування мітрального стенозу та/або мітральної

недостатності. Описане виявлення гемодинамічно значимої кальцифікації КМК у 0,2 % всіх випадків ехокардіоскопій та у 2,5 % ехокардіоскопій у пацієнтів старше 90 років [64]. Масивна гемодинамічно значима кальцифікація КМК потребує хірургічного лікування і у розвинутих країнах набуває актуальності як причина мітрального стенозу зважаючи на постаріння населення [64].

Також було показано асоціацію наявності кальцифікації КМК [30, 111] з кальцифікацією АК та спричиненим кальцифікацією АС, особливо масивної кальцифікації КМК [86].

Асоціацію кальцифікації КМК з наявністю порушень провідності було описано ще у 1979 році, коли наявність кальцифікації КМК діагностували за допомогою рентгенографії органів грудної клітки (відповідно діагностувалися випадки важкої кальцифікації), і у 44 % пацієнтів з кальцифікацією КМК були зареєстровані порушення провідності і ще у 11 % - ознаки дисфункції синусового вузла [70]. В дослідженні T. Takamoto et al. [155] було показано, що частота реєстрації порушень провідності у пацієнтів з кальцифікацією КМК залежала від важкості та локалізації кальцифікації стулки МК – при наявності кальцинату в медіальному сегменті задньої стулки або при поширенні до передньої стулки МК або при наявності кальцинату, який займає два сегменти задньої стулки МК частота порушень провідності була достовірно більшою порівняно з випадками локалізації в центральному чи латеральному сегменті задньої стулки (53 проти 26 %, $p < 0,01$). В двох інших дослідженнях частота порушень провідності була достовірно більшою при розташуванні кальцинату на передній стулці МК (в цих випадках описували також більш часту асоціацію із кальцифікацією АК) порівняно із задньою стулкою [50, 112].

З іншого боку, в сучасних дослідженнях показано, що кальцифікація КМК є, поряд з блокадою правої ніжки пучка Гіса, незалежним предиктором необхідності імплантації постійного ШВР після транскатетерного втручання на АК [43].

Асоціація з остеопорозом. Числені дослідження описують наявність зв’язку між остепорозом та кардіоваскулярними захворюваннями [154]. Наявність остеопоротичних переломів збільшує ризик кардіоваскулярних подій [128], з

іншого боку, пацієнти з кардіоваскулярними захворюваннями, в тому числі з васкулярною кальцифікацією різних локалізацій, мають більш високий ризик остеопоротичних переломів [53, 98, 153], описано також асоціацію зниження мінеральної щільності кісткової тканини та дисліпідемії (підвищення рівня ЛПНЩ) [73]. Більшість досліджень описують зв′язок остеопоротичних переломів з кальцифікацією абдомінальної аорти. Асоціацію кальцифікації КМК з остеопорозом було описано в декількох більш ранніх дослідженнях, в основному у постменопаузальних жінок [59, 110] (в одному з досліджень були включені чоловіки, і асоціацію втрати кісткової маси з наявністю кальцифікацією КМК було описано лише у жінок [151]). Більш сучасне дослідження виявило асоціацію зниження мінеральної щільності кісткової тканини стегна з наявністю кальцифікації АК (достовірно) та АС (на межі достовірності) у чоловіків та з наявністю кальцифікації КМК у жінок (на межі достовірності) [107].

Не було виявлено зв′язку рівнів кальцію, фосфору, паратгормону, кальцитоніну та остеокальцину з наявністю кальцифікації клапанів серця [151]. В окремих дослідженнях описано зв′язок кальцифікації АК із маркерами деградації кісткової (дезоксіпіридинолін) і сполучної (продукти деградації колагену I типу) тканини та із рівнем лужної фосфатази [34, 144].

Резюме. Кальцифікація АК, будучи безсимптомною ехокардіоскопічною знахідкою, може мати різні варіанти перебігу. Незважаючи на велику кількість опублікованих результатів досліджень, низка питань залишається недостатньо висвітленими. В ряді досліджень описане підвищення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з кальцифікацією АК, в той же час дослідники, які вивчали природній перебіг спричиненого кальцифікацією АС, демонстрували співставний із загальною популяцією рівень смертності у пацієнтів із АС до моменту появи симптомів. Хоча кардіоваскулярні фактори ризику визнаються переважною більшістю авторів значимими як для кальцифікації АК, так і для спричиненого кальцифікацією АС, декілька недавніх досліджень свідчать про відмінність факторів ризику у пацієнтів з АС залежно від наявності у них ІХС. Зважаючи на

появу робіт, в яких продемонстровано позитивний вплив медикаментозної терапії на прогресування АС на початкових стадіях, актуальним залишається пошук і уточнення ролі факторів, які дозволили б прогнозувати розвиток АС у пацієнтів з кальцифікацією АК. Описані в літературі деякі статеві відмінності перебігу кальцифікації АК (більш виражена кальцифікація у чоловіків, більша поширеність кальцифікації КМК у жінок) свідчать про доцільність уточнення впливу гендерних факторів на перебіг кальцифікації АК.

Основні положення розділу дисертації викладені у статтях [8, 10].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Особливості дизайну проведеного дослідження і клінічна характеристика обстежених хворих

Представлене наукове дослідження було проведено в 3-и етапи:

1-ий етап дослідження являв собою відкрите когортне скринінгове дослідження 4000 пацієнтів із серцево-судинною патологією, які проходили ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження на базі ультразвукового кабінету під час перебування в кардіологічному відділенні Хмельницької міської лікарні за період 2010-2016 років. Метою 1-го етапу дослідження було з'ясування поширеності кальцифікації АК у Подільській популяції стаціонарних хворих з серцево-судинною патологією.

Кальцифікацію АК визначали згідно Рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2017) як наявність зон щільної ехогенності на стулках АК за умови відсутності властивого для ревматичного вальвуліту злиття комісур. Ступінь кальцифікації АК визначали напівкількісно візуально за A.K. Nightingale (2005) [115]: 1 ступінь – легка (мінімальна кількість включень на одній стулці); 2 ступінь – екстенсивне підвищення ехогенності однієї стулки або невеликі включення на двох стулках; 3 ступінь – екстенсивне ураження двох стулок або наявність включень на всіх трьох стулках АК. Кальцифікацію фіброзного кільця МК визначали як наявність зон щільної ехогенності близько до основи стулок МК за умови відсутності злиття чи спаяння стулок по комісурах. Масивну кальцифікацію КМК визначали при розмірі кальцинату понад половину стулки МК. Визначення наявності та ступеню АС описано нижче в розділі 2.2.

Дані про вік, стать пацієнта, наявність кальцифікації АК та супутньої кальцифікації КМК, наявність та ступінь АС, наявність АГ, ІХС, гострого

коронарного синдрому (ГКС) на момент госпіталізації, ІМ (включаючи гострий ІМ та ІМ в анамнезі) отримували з медичної документації пацієнтів.

Критеріями включення до 1-го етапу дослідження слугували: 1) наявність верифікованої серцево-судинної патології; 2) вік пацієнтів старше 30 років. При цьому в якості критеріїв невключення розглядали: 1) вік молодше 30 років; 2) наявність ізольованої кальцифікації КМК; 3) наявність вроджених вад серця, в т. ч. двостулкового АК, і хронічної ревматичної хвороби серця; 4) наявність системних захворювань сполучної тканини і інфекційного ендокардиту в анамнезі; 5) наявність запальних захворювань серця і кардіоміопатій; 6) наявність вторинних АГ ендокринного генезу; 7) наявність СН III стадії за М.Д. Стражеско та В.Х. Василенко та 8) наявність онкологічних захворювань.

Вік обстежених на 1-му етапі пацієнтів коливався від 31 до 95 і в середньому складав 63,7 ± 11,4 років. Із них 2005 (50,1 %) пацієнтів були чоловіки і 1995 (49,9 %) – жінки відповідно. Співвідношення чоловіків і жінок для цієї виборки було практично однаковим – 1 до 1 (χ^2 = 0,05; p = 0,83).

Дані про розподіл пацієнтів за віковими групами наведено на рис. 2.1.

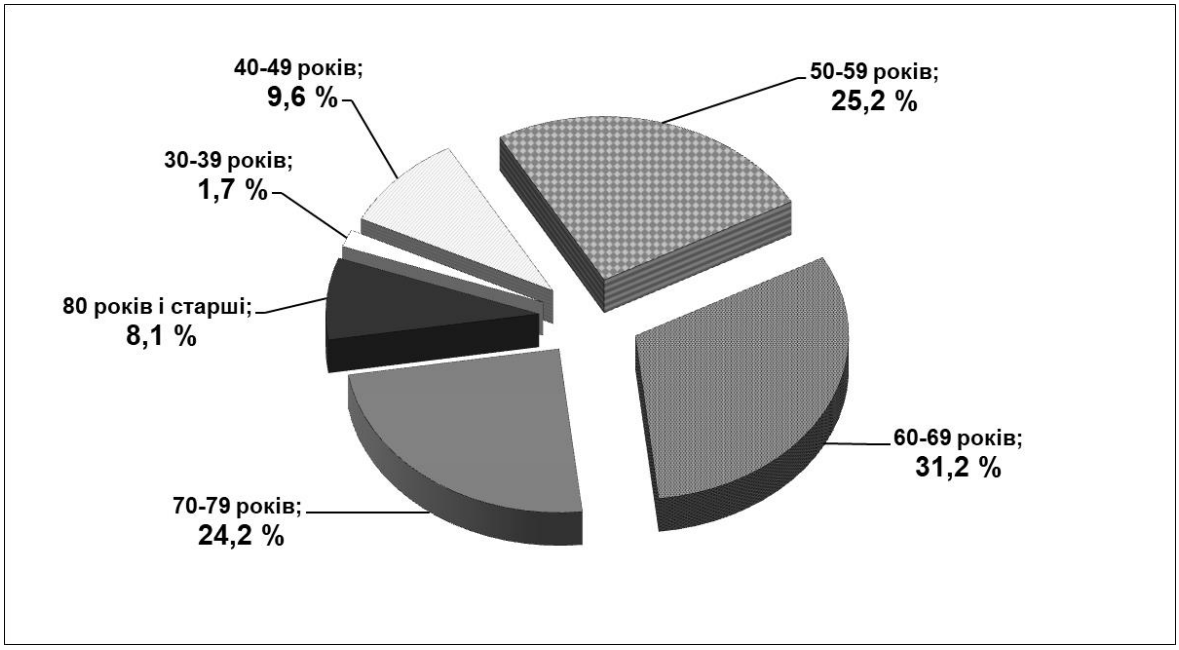


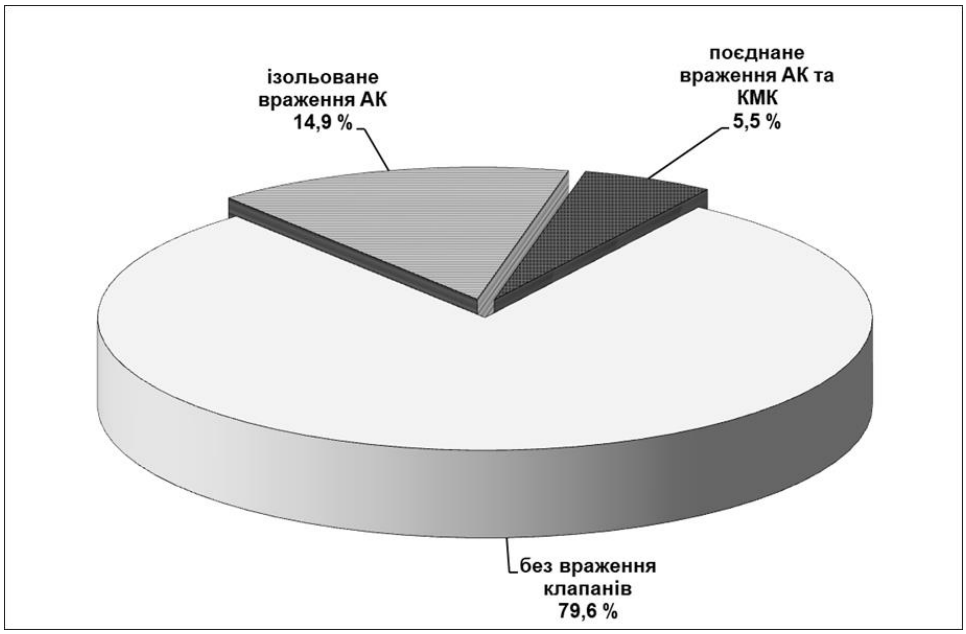
Рисунок 2.1 – Розподіл за віковими групами (частка у %) пацієнтів кардіологічного стаціонару, направлених на ехокардіографію (n=4000)

Вік чоловіків коливався від 31 до 95 років, середній вік – 61,8 ± 11,0 років, жінок – від 32 до 94 років, середній вік – 65,7 ± 11,3 років. Середній вік жінок був достовірно ($p < 0,001$) більшим порівняно з чоловіками, що відображає дещо пізнішу маніфестацію серцево-судинної патології у жінок.

Артеріальну гіпертензію мали 3697 (92,4 %) пацієнтів, ІХС – 2507 (62,7 %) пацієнтів. 1327 (33,2%) пацієнтів мали АГ без ІХС, 2370 (59,3 %) пацієнтів – АГ з ІХС, 137 (3,4 %) пацієнтів – ІХС без АГ. Гострий коронарний синдром (ГКС) на момент госпіталізації мали 1099 (27,5 %) пацієнтів, в тому числі гострий ІМ – 575 (14,4 %) пацієнтів, нестабільну стенокардію – 524 (13,1 %) пацієнти. Інфаркт міокарду в анамнезі реєстрували у 221 (5,5 %) пацієнта.

Кальцифікацію АК було виявлено у 815 (20,4 %) пацієнтів, з них ізольоване ураження АК реєстрували у 596 (73,1 %) пацієнтів, поєднану кальцифікацію АК та КМК – у 219 (26,9 %) пацієнтів.

Аналіз поширеності типів ураження клапанів подано на рис. 2.2.

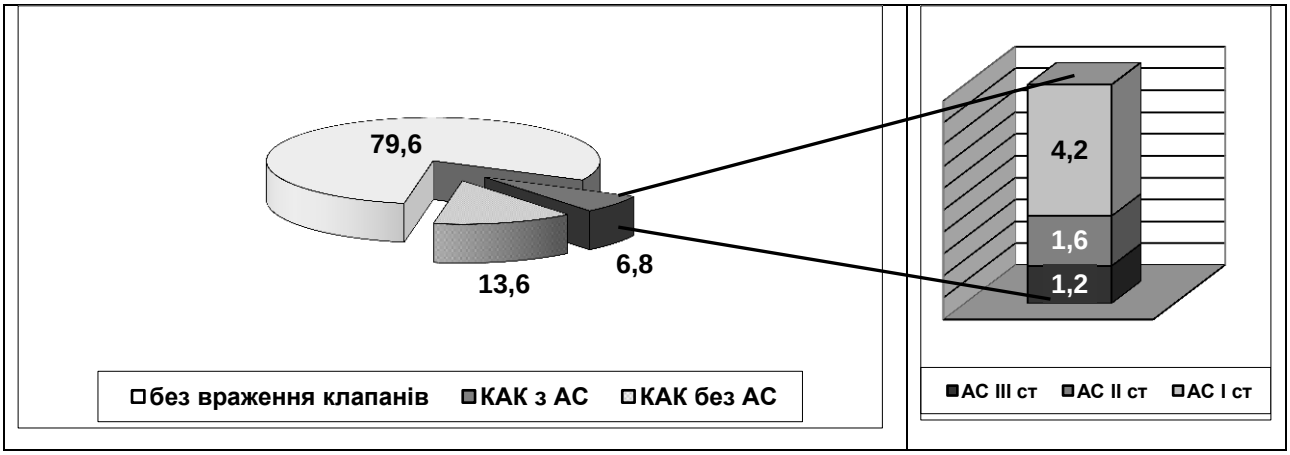


Примітки: АК – аортальний клапан, КМК – кільце мітрального клапана.

Рисунок 2. 2 – Поширеність ізольованої кальцифікації аортального клапана та поєднаного ураження аортального клапана та кільця мітрального клапана (частка у %) пацієнтів кардіологічного стаціонару, направлених на ехокардіографію (n=4000)

Ізольовану кальцифікацію АК реєстрували достовірно ($p < 0,001$) частіше порівняно з поєднаною кальцифікацією АК та КМК.

Аортальний стеноз (АС) мали 274 пацієнта з усіх пацієнтів з кальцифікацією АК (33,6 %), з них АС I ступеня реєстрували у 166 (60,6 %) пацієнтів, II ступеня – у 62 (22,6 %) пацієнтів, III ступеня – у 46 (16,8 %) пацієнтів. Дані про поширеність АС у пацієнтів кардіологічного стаціонару, направлених на ЕхоКГ, подано на рис. 2.3.



Примітки: КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз.

Рисунок 2.3 – Поширеність аортального стенозу (частка у %) пацієнтів кардіологічного стаціонару, направлених на ехокардіографію (n=4000)

В подальшому аналіз поширеності кальцифікації АК, типів ураження клапанів, наявності АС та наявності супутніх захворювань і станів проводили в групах залежно від статі та віку (розділ 3).

2-й етап дослідження включав в себе більш детальний клінічний, інструментальний і лабораторний порівняльний аналіз даних пацієнтів з верифікованою під час скринінгової ЕхоКГ кальцифікацією АК і без неї з метою оцінки ураження серцево-судинної системи, наявності асоціативних зв’язків з супутніми захворюваннями і станами у пацієнтів з кальцифікацією АК. Аналіз проводили окремо в групах чоловіків і жінок для оцінки можливих гендерних особливостей. Крім того, в групі пацієнтів з кальцифікацією АК аналізували дані

залежно від характеру ураження клапанів (ізольована кальцифікація АК або поєднання кальцифікації АК і КМК), наявності та ступеня стенозу АК.

Для цього було використано дані медичної документації пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та кардіохірургічному відділеннях. Критерії включення та невключення були ідентичні тим, що описані для 1-го етапу дослідження.

Оцінювали особливості ураження клапанів серця та стану міокарда, наявність супутніх захворювань і станів (тютюнопаління, зміни ІМТ, наявність АГ, ІХС, гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), СН, деяких порушень ритму та провідності серця (фібриляції передсердь (ФП), атріовентрикулярної (АВ) блокади (наявність інтермітуючої АВ-блокади, асоційованої з гострим ІМ, не враховували, за винятком випадків необхідності імплантації постійного ШВР), синдрому слабкості синусового вузла (СССВ), блокади ніжок пучка Гіса (БНПГ)), ЦД, подагри, особливості ураження коронарних судин та зміни деяких лабораторних показників (ЗХС, креатиніну та розрахованої ШКФ (рШКФ), сечової кислоти (СК)).

Основну групу склали 839 пацієнтів з верифікованою кальцифікацією АК віком від 41 до 92 років (середній вік 70,4 ± 9,8 років). Із них 414 (49,3 %) були чоловіки і 425 (50,7 %) – жінки, співвідношення чоловіків до жінок склало практично 1 до 1. Групу порівняння склали 143 пацієнта кардіологічного та кардіохірургічного відділення без ознак кальцифікації клапанів серця. Вік пацієнтів у групі порівняння коливався в межах від 45 до 87 років (середній вік 68,3 ± 8,9 років). Із них 74 (51,7 %) чоловіків і 69 (48,3 %) жінок відповідно, співвідношення чоловіків до жінок – 1,1 до 1. Віковий склад груп пацієнтів подано на рис. 2.4.

Чоловіки основної групи (з кальцифікацією АК) були віком від 41 до 92 років, середній вік 67,7 ± 10,1 років, групи порівняння (без кальцифікації) – віком від 45 до 87 років, середній вік 67,9 ± 8,9 років. Середній вік чоловіків основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнявся (p = 0,991). Жінки основної

групи були віком від 41 до 92 років, середній вік 73,0 ± 8,7 років, групи порівняння – віком від 48 до 87 років, середній вік 69,1 ± 9,2 років.

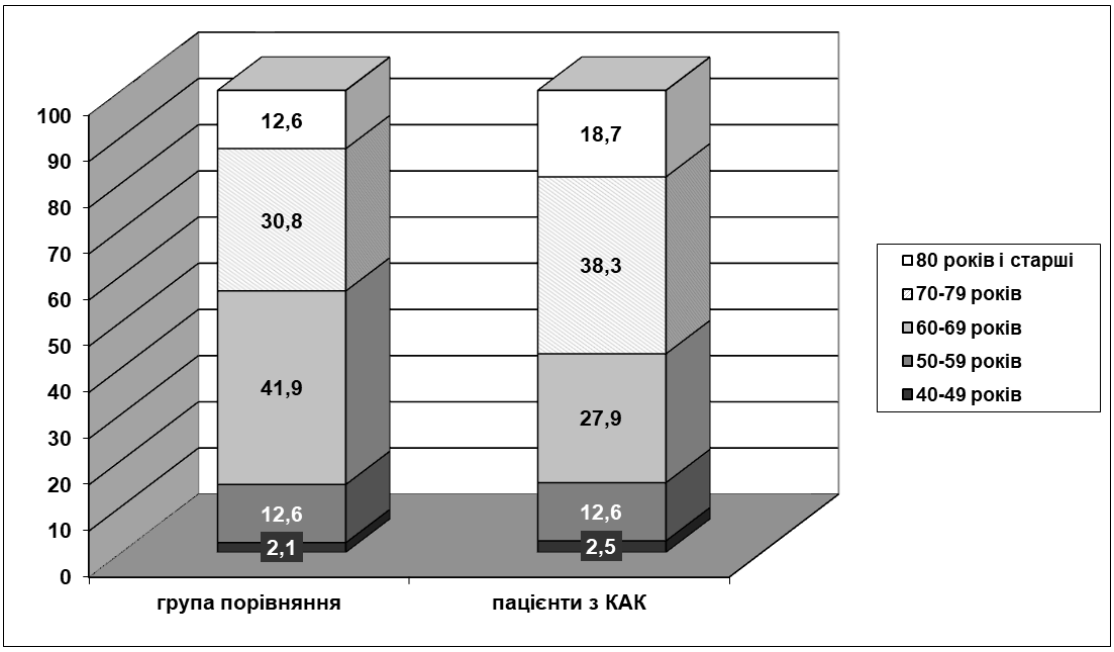


Рисунок 2.4 – Віковий склад груп пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана (n=839) та групи порівняння (n=149)

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана;
2. Таблиця достовірності відмінностей у віковому розподілі між основною групою та групою порівняння

	Вікові групи				
	1	2	3	4	5
Достовірність різниці частки пацієнтів певного віку між групами, p	0,772	0,988	0,001	0,087	0,077

Групи: 1- вік 40-49 років; 2 – вік 50-59 років; 3 – вік 60-69 років; 4 – вік 70-79 років; 5 – 80 років і стрші. Достовірність відмінностей між групами розраховано з використанням критерію χ^2

Середній вік жінок групи порівняння був достовірно меншим ніж в основній групі ($p < 0,001$). Це було пов´язано з особливостями пацієнтів в кардіологічному та кардіохірургічному відділеннях – групи жінок в кардіологічному відділенні були співставні за віком (74,1 ± 7,9 проти 75,7 ± 4,8 років в основній групі та групі порівняння відповідно, $p = 0,406$). Натомість в кардіохірургічному відділенні, з

одного боку, частка чоловіків суттєво більша, жінки без кальцифікації АК були переважно молодшого віку, що ускладнювало формування співставної за віком групи порівняння, крім того, набираючи пацієнтів в групу порівняння, ми мали на меті формування співставної за віком групи порівняння серед пацієнтів, у яких було виконано коронарографію, щоб мати можливість проводити в подальшому порівняльний аналіз в цих підгрупах.

Практично всі пацієнти основної групи (814 (97,0 %)) мали підвищений АТ – АГ (критерієм невключення в дослідження була наявність ендокринної АГ; визначити, яка частина пацієнтів мала склеротичну АГ або реноваскулярну АГ атеросклеротичного ґенезу не завжди було можливим, виходячи з наявних в доступній медичній документації даних). 643 (76,3 %) пацієнта мали ІХС, на момент поступлення в стаціонар ГКС в якості попереднього діагнозу реєстрували у 291 (34,7 %) пацієнта. Інфаркт міокарду мали 347 (41,4 %) пацієнтів, в тому числі 196 (23,4 %) гострий ІМ (44 (5,2 %) пацієнта - повторний), та 151 (17,9 %) пацієнт – ІМ в анамнезі (38 (4,5 %) пацієнтів – більше одного ІМ).

Фібриляцію передсердь мали 254 (30,3 %) пацієнтів з кальцифікацією АК – постійна форма була у 105 (12,5 %) пацієнтів, рецидивуюча форма (пароксизмальна та персистуюча) – у 149 (17,8 %). Шлуночкову пароксизмальну тахікардію мали 10 пацієнтів (1,2 %), надшлуночкову – 15 (1,8 %). Екстрасистолічну аритмію (за даними електрокардіографії (ЕКГ) спокою) мали 330 (39,3 %) пацієнтів: шлуночкову – 202 (24,1 %), надшлуночкову – 128 (15,2 %) пацієнтів. Імплантований ШВР мав місце у 121 (14,4 %) пацієнта. Синдром слабкості синусового вузла мали 43 (5,1 %) пацієнти, АВ-блокаду різного ступеня – 154 (18,4 %), БНПГ мали 372 (44,3 %), в тому числі однопучкові блокади – 259 (30,9 %) (180 (21,5 %) мали блокаду передньо-верхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса, 11 (1,3 %) – блокаду задньо-нижнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса, 68 (8,1 %) – блокаду правої ніжки пучка Гіса); двопучкові – 113 (13,5 %): 89 (10,6 %) мали блокаду лівої ніжки пучка Гіса, 24 (2,9 %) – блокаду передньо-верхнього розгалуження лівої ніжки та правої ніжки пучка Гіса.

Серцеву недостатність мали 828 (98,7 %) хворих: I стадію за класифікацією М.Д. Стражеско та В.Х. Василенко – 233 (27,8 %), IIа –571 (68,1 %), і IIб – 24 (2,9 %) хворих.

Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі мали 95 (11,3 %) пацієнтів. Цукровий діабет мали 167 (19,9 %) пацієнтів, всі пацієнти – ЦД 2 типу. Надлишкову масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) понад 25,0 кг/м^2) мали 595 (70,9 %) пацієнтів. Курцями були 80 (9,5 %) пацієнтів. Зниження рШКФ менш ніж 60 мл/хв/1,73 м^2 мали 314 (37,4 %) пацієнтів.

Дані про частоту реєстрації аналізованих супутніх захворювань і станів у пацієнтів основної групи та групи порівняння подано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Частота реєстрації супутніх захворювань і станів у пацієнтів основної групи (з наявністю кальцифікації аортального клапана) та групи порівняння (без наявності кальцинатів на клапанах)

Захворювання і стани	Основна група (n=839)	Група порівняння (n=143)	p
1	2	3	4
Тютюнопаління, n (%)	80 (9,5)	9 (6,3)	0,212
АГ, n (%)	814 (97,0)	140 (97,9)	0,558
ІХС, n (%)	643 (76,6)	125 (87,4)	0,004
ГКС, n (%)	291 (34,7)	59 (41,3)	0,129
ІМ всього, n (%), в т.ч.	347 (41,4)	71 (49,7)	0,259
ГІМ, n (%), в т.ч.	196 (23,4)	34 (23,8)	0,914
повторний, n (%)	44 (5,2)	5 (3,5)	0,375
ІМ в анамнезі, n (%), в т. ч.	151 (17,9)	37 (25,9)	0,027
повторний, n (%)	38 (4,5)	7 (4,9)	0,847
СН, всього, n (%), в т.ч.	828 (98,7)	143 (100)	0,168
СН I ст., n (%)	233 (27,8)	33 (23,1)	0,243
СН IIа ст., n (%)	571 (68,1)	101 (70,6)	0,541
СН II б ст., n (%)	24 (2,9)	9 (6,3)	0,035
ГПМК, n (%)	95 (11,3)	17 (11,9)	0,844
ЦД, n (%)	167 (19,9)	36 (25,2)	0,150
Постійна ФП, n (%)	105 (12,5)	15 (10,5)	0,494
Пароксизмальна та персистуюча ФП, n (%)	149 (17,8)	19 (13,3)	0,189

продовження табл. 2.1

1	2	3	4
Наявність ШВР, n (%)	121 (14,4)	35 (24,5)	0,002
Наявність АВ-блокади, n (%)	154 (18,4)	33 (23,1)	0,184
Наявність СССВ, n (%)	43 (5,1)	17 (11,9)	0,002
Наявність БНПГ, n (%)	353 (42,1)	53 (37,1)	0,261

Примітки:

1. АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ГКС – гострий коронарний синдром, ІМ – інфаркт міокарда, ГІМ – гострий інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу, ЦД – цукровий діабет, ФП – фібриляція передсердь, ШВР – штучний водій ритму, АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада, СССВ – синдром слабкості синусового вузла, БНПГ – блокада ніжок пучка Гіса;

2. Достовірність відмінностей між групами розраховано з використанням критерію χ^2.

Гендерні особливості наявності факторів ризику, супутніх захворювань та станів залежно від наявності кальцифікації АК подано в таблицях додатку (табл. В.2.1 та В.2.2). Жінки в групі без кальцифікації мали достовірно більшу частоту реєстрації ЦД, як порівняно з жінками з кальцифікацією АК, так і порівняно з чоловіками без кальцифікації. Незалежно від наявності кальцифікації АК жінки мали достовірно менший рівень рШКФ порівняно з чоловіками. Групи з кальцифікацією мали вищі показники СК (чоловіки достовірно) порівняно з групами без кальцифікації АК.

За даними ЕхоКГ ізольовану кальцифікацію АК було виявлено у 497 (59,2 %) пацієнтів, поєднане ураження АК та КМК – у 342 (40,8 %) пацієнтів. Ознаки стенозування АК мали 280 (33,4 %) пацієнтів.

Групи з наявністю поєднаного ураження АК та КМК мали тенденцію до більшого середнього віку порівняно з групами з ізольованим ураженням АК, як чоловіки (69,4 ± 9,6 проти 66,9 ± 10,3 років, p = 0,502), так і жінки (74,1 ± 8,0 проти 72,0 ± 9,2 років, p = 0,225), причому жінки були старшими порівняно з чоловіками незалежно від типу ураження клапанів (в групах з ізольованим

ураженням АК – достовірно, p = 0,024). Подібні вікові закономірності спостерігались при аналізі в групах без АС – середній вік в групах з поєднаним ураженням клапанів (69,2 ± 9,5 років у чоловіків та 73,5 ± 7,9 років у жінок) був більшим порівняно з групами з ізольованим ураженням АК (66,3 ± 10,5 років у чоловіків та 71,6 ± 9,3 років у жінок), в групах чоловіків – достовірно (p = 0,018); жінки були достовірно (p < 0,001) старші, ніж чоловіки. Натомість при аналізі залежно від наявності АС групи за віком майже не відрізнялися (68,8 ± 9,7 проти 67,2 ± 10,3 років в групах чоловіків з та без АС відповідно, p = 0,593 та 74,2 ± 8,4 проти 72,4 ± 8,8 років в аналогічних групах жінок, p = 0,235), спостерігали тенденцію до більшого середнього віку в групах жінок порівняно з чоловіками (p > 0,103).

Дані аортовентрикулокоронарографії (АВКГ) були доступні у 347 пацієнтів. Детальний аналіз даних АВКГ наведено в розділі 4.1.

3-й етап дослідження включав порівняльний аналіз даних пацієнтів з верифікованою кальцифікацією АК залежно від наявності АС з метою виявлення особливостей змін біохімічних показників та показників стану кісткової тканини, асоційованих з АС, у пацієнтів з кальцифікацією АК. Критерієм включення була наявність верифікованої під час ЕхоКГ кальцифікації АК (з та без АС). Критерії невключення були аналогічними описаним для 1-го етапу, крім того, критерієм невключення було небажання пацієнта брати участь в дослідженні. Аналіз проводили окремо в групах чоловіків і жінок. Оцінювали показники ліпідного спектру, включно з ЛП (а), СРП, оксипролін, дезоксипіридинолін (ДПД), фетуїн А, рШКФ та оцінювали стан кісткової тканини (ультразвукова денситометрія).

Групи із зумовленим кальцифікацією АС склали по 30 чоловіків та 30 жінок, групи із кальцифікацією АК без АС – 30 чоловіків та 34 жінки. Характеристику груп наведено в таблиці 2.2. Групи достовірно не відрізнялись за віком, ІМТ, часткою пацієнтів з АГ, ІХС та ЦД. Частота реєстрації тютюнопаління в анамнезі

(у чоловіків) достовірно не відрізнялась, але мала тенденцію до збільшення в підгрупі з наявністю АС.

Таблиця 2.2 – Характеристика груп пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана, включених до 3-го етапу дослідження

Показник	Чоловіки з КАК без АС, n=30	Чоловіки з КАК та АС, n=30	Жінки з КАК без АС, n=34	Жінки з КАК та АС, n=30
Вік, роки	72,6 ± 8,5	72,9 ± 4,9	74,5 ± 6,8	72,9 ± 5,8
Тютюнопаління, n (%)	3 (10,0)	7 (23,3)	-	-
ІМТ, кг/м^2	26,3 (24,3; 28,6)	25,6 (24,4; 28,7)	28,0 (24,4; 30,7)	27,5 (26,1; 30,7)
АГ, n (%)	29 (96,7)	30 (100,0)	33 (97,1)	30 (100,0)
ІХС, n (%)	21 (70,0)	20 (66,7)	23 (67,6)	20 (66,7)
ГКС, n (%)	11 (36,7)	9 (30,0)	12 (35,3)	8 (26,7)
ІМ, включно з ІМ в анамнезі, n (%)	12 (40,0)	13 (43,3)	15 (44,1)	8 (26,7)
ЦД, n (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (8,8)	4 (13,3)
Наявність ККМК, n (%)	6 (20,0)*	11 (36,7)**	15 (44,1)	18 (60,0)
Пікова швидкість на АК, м/с	1,5 (1,4; 1,6)	2,7 (2,1; 3,8)	1,5 (1,4; 1,7)	2,6 (2,2; 3,6)

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз, ІМТ – індекс маси тіла, АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ГКС – гострий коронарний синдром, ІМ – інфаркт міокарда, ЦД – цукровий діабет, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, АК – аортальний клапан;

2. Відмінності між групами недостовірні, окрім наявності кальцифікації КМК між відповідними групами чоловіків та жінок: * - p = 0,040; ** - p = 0,038. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні для кількісних величин та критерію χ^2 для якісних.

У підгрупах жінок достовірно частіше порівняно з чоловіками реєстрували поєднане ураження АК та КМК, і була чітка тенденція до більш частої реєстрації поєднаного ураження АК та КМК у групах з наявністю АС, яка однак не досягала

рівня статистичної значимості. За важкістю АС (оціненою за піковою швидкістю кровотоку на АК) групи чоловіків і жінок достовірно не відрізнялись.

Дизайн дослідження підсумовано на рис. 2.5.

<table>
<tr><th colspan="2">1 етап</th></tr>
<tr><td colspan="2">Відкрите когортне скринінгове дослідження хворих із серцево-судинною патологією з метою оцінки поширеності кальцифікації аортального клапана, спричиненого кальцифікацією стенозу аортального клапана та супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана у стаціонарних хворих з серцево-судинною патологією (n= 4000)</td></tr>
<tr><th colspan="2">2 етап</th></tr>
<tr><td colspan="2">Порівняльний аналіз з метою оцінки ураження серцево-судинної системи, наявності асоціативних зв’язків із супутніми захворюваннями і станами</td></tr>
<tr><td>Основна група –
пацієнти кардіологічного та кардіохірургічного відділень з верифікованою кальцифікацією аортального клапана
(n=839)</td><td>Група порівняння –
пацієнти кардіологічного та кардіохірургічного відділень без ознак кальцифікації аортального клапана
(n=143)</td></tr>
<tr><td colspan="2">За даними «Медичної карти стаціонарного хворого» оцінювали:
• наявність супутніх захворювань і станів
• результати ехокардіографічного дослідження
• результати аортовентрикулокоронарографії
• зміни деяких біохімічних показників (рівні загального холестерину, креатиніну та розрахованої швидкості клубочкової фільтрації, сечової кислоти)</td></tr>
<tr><th colspan="2">3 етап</th></tr>
<tr><td colspan="2">Порівняльний аналіз даних хворих з верифікованою кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу з метою виявлення особливостей змін біохімічних показників та показників стану кісткової тканини, асоційованих з аортальним стенозом, у хворих з кальцифікацією аортального клапана</td></tr>
<tr><td>Пацієнти кардіологічного відділення з верифікованою кальцифікацією аортального клапана без ознак стенозування АК (n=60)</td><td>Пацієнти кардіологічного відділення з аортальним стенозом, спричиненим кальцифікацією (n=64)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Оцінювали показники ліпідного спектру, включно з ліпопротеїном (а), рівні С-реактивного протеїну, оксипроліну, дезоксипірідиноліну, лужної фосфатази, фетуїну А, рШКФ, сечової кислоти та оцінювали стан кісткової тканини (ультразвукова денситометрія)</td></tr>
</table>

Рисунок 2.5 – Дизайн дослідження

2.2 Методи дослідження

Дані про анамнез, основний діагноз та наявність супутніх захворювань, особливості враження клапанів та стан міокарда, зміни лабораторних показників та результати додаткових методів дослідження отримували із медичної документації («Журнал реєстрації ультразвукових досліджень», форма № 048/о –

для 1-го етапу дослідження; «Медична карта стаціонарного хворого», форма № 003/о – для 2-го та 3-го етапів дослідження).

Ехокардіографію проводили за допомогою ультразвукового діагностичного комплексу ULTIMA PA (Україна, Харків) (для пацієнтів кардіологічного відділення Хмельницької міської лікарні) та на апараті Siemens Acuson CV70 (Німеччина) (для пацієнтів кардіохірургічного відділення Хмельницької обласної лікарні). Ехокардіографію виконували за стандартною методикою в одномірному (М-режимі), двомірному (В-режимі) та допплерівському режимах з кольоровим картуванням. Ступінь кальцифікації АК оцінювали візуально за A.K. Nightingale (2005) [115]. Кальцифікацію КМК вважали масивною при розмірі кальцинату понад половину стулки МК. Ступінь АС оцінювали згідно рекомендацій EAE/ASE (2009) [39]. Аортальний стеноз I ступеня діагностували при піковій швидкості потоку на АК 2,6-2,9 м/с, АС II ступеня – при 3,0-3,9 м/с, АС III ступеня – при піковій швидкості потоку на АК > 4,0 м/с. Визначали наявність регургітації на аортальному, мітральному та трикуспідальному клапанах. Максимальний систолічний тиск в легеневій артерії (РсистЛА) оцінювали за результатами вимірювання максимальної швидкості потоку на трикуспідальному клапані в систолу. Реєстрували передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), серединний діаметр правого шлуночка (ПШ), кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри лівого шлуночка (КДР та КСР ЛШ), товщину міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки з наступним розрахунком коригованих на площу поверхні тіла індексів, відносної товщини міокарда (ВТМ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою ASE та розраховували індекс ММЛШ (ІММЛШ). Оцінку характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначали за принципами A. Ganau [72] та Рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2017) [13], використовуючи показники ВТМ та ІММЛШ (при наявності нормального ІММЛШ (менше 115 г/м^2 у чоловіків та менше 95 г/м^2 у жінок) визначали нормальну геометрію (НГ) (при ВТМ ≤ 0,42) або концентричне ремоделюваня (КР) (при ВТМ > 0,42) ЛШ, при

показниках ІММЛШ вище нормальних визначали концентричну (при ВТМ > 0,42) чи ексцентричну (при ВТМ ≤ 0,42) гіпертрофію (КГ та ЕГ)). Оцінку систолічної функції шлуночків проводили за ФВ ЛШ в % та фракцією скорочення середнього шару міокарда (ФС СШ) ЛШ в % [13].

Для оцінки стану коронарного русла використовували дані АВКГ, яка проводилась з використанням ангіографічної системи Infinix VC-I (Toshiba Medical Systems, Японія). Результати АВКГ оцінювали з використанням індексу важкості атеросклерозу коронарних судин (ІВАКС) – бального показника, що відображав розповсюдженість і важкість коронарного атеросклерозу (кожному сегменту коронарного русла присвоювали певний бал, який множили на 2 при наявності стенозу 50-99 % або при наявності стенту в даному сегменті та на 5 при оклюзії, ІВАКС являв собою суму балів). Використовували наведений в ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2014) поділ коронарного русла на сегменти та бальну оцінку сегментів (шкала SYNTAX) [169].

Для проведення лабораторних досліджень після отримання згоди пацієнта проводили забір крові. Пацієнтам рекомендували дотримання обмежувальної дієти протягом 3 діб (обмежували вживання м’яса, риби, желатину, тобто продуктів, багатих на оксипролін). Отримані зразки крові центрифугували, і сироватку заморожували і зберігали до моменту проведення лабораторних досліджень при tº=(-18ºС).

З метою оцінки ліпідного спектру крові визначали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, тригліцеридів (ТГ) (ферментний колориметричний метод), апоА та апоВ, ЛП (а) (імунотурбідіметричний метод) та розраховували співвідношення апоВ/апоА та індекс атерогенності. Стан фільтраційної функції нирок оцінювали за плазмовим рівнем креатиніну (ферментний колориметричний метод) з наступним розрахунком рШКФ за формулою MDRD для наборів без стандартизації креатиніну. Стан пурінового обміну вивчали за плазмовим рівнем СК (ферментний колориметричний метод). З метою оцінки стану кісткової та сполучної тканини визначали рівні загального (методом колориметрії з О-крезолфталеїном) та іонізованого (методом вимірювання іон-селективними

електродами) кальцію ($Ca_{заг}$ та $Ca_{іоніз}$), ДПІД (імуноферментний метод), лужної фосфатази (ЛФ) (колориметричний метод), загального та вільного оксипроліну (за методикою П.Н. Шараєва (1981) [24]). Визначали також рівень фетуїну А (імуноферментний метод (ELISA) з використанням реактивів фірми BioVendor (Чехія)). Лабораторні дослідження виконувались на автоматичному біохімічному аналізаторі COBAS Integra 400 plus (Roche) із використанням реактивів Roche/Hitachi cobas c) та на імуноферментному напівавтоматичному аналізаторі «Lablein» (Австрія) на базі Хмельницької міської поліклініки № 4 (КП «Хмельницький міський лікувально-діагностичний центр» Хмельницької міської ради); частина досліджень ($Ca_{заг}$, $Ca_{іоніз}$, ДПІД) виконувалась в лабораторії DILA (м.Хмельницький).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили за допомогою ультразвукової денситометрії (ультразвуковий кістковий денситометр Lunar Achiles Plus, General Electric Healthcare (Німеччина), МПП медичний центр «Ніко», м. Хмельницький). Оцінювали МЩКТ п’яткової кістки. Денситометрію проводили пацієнтам, які на момент обстеження не мали ГКС. Результати виражали у вигляді індексу міцності, який інтерпретували наступним чином: більше 89 % - норма, 89-68 % - остеопенія, менше 68 % - остеопороз.

2.3 Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз отриманих даних проводили із використанням стандартних методів описової і варіаційної статистики на основі прикладних програм для комплексного статистичного аналізу і обробки даних Microsoft Excel 2007 (MS Windows) та STATISTICA for Windows.v.13.3 (StatSoft). Електронні таблиці Microsoft Excel використано як структуру баз даних для збору і аналізу інформації. Результати з нормальним розподілом представлені у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD); результати з розподілом, відмінним від нормального, – у вигляді медіани з наведенням інтерквартильного розмаху (25-й та 75-й персентилі). Також розраховували частку

(відсоткове співвідношення) для категорій значень, які описують якісні ознаки. Залежно від характеру розподілу перемінних застосовувались методи параметричної та непараметричної статистики. Для параметричної статистики достовірність розрахована за парним критерієм Стьюдента. Достовірність різниці при порівнянні незалежних груп хворих непараметричного розподілу оцінювали наступним чином: кількісні величини порівнювали з використанням U-критерію Манна-Уїтні, якісні величини (різницю відсотків між групами) – з використанням критерію χ^2. Оцінка ступеня взаємозв´язку між незалежними ознаками проводилася з використанням дихотомічного коефіцієнта кореляції (φ), рангово-бісеріального коефіцієнта кореляції (r_{rb}), точково-бісеріального коефіцієнта кореляції (r_{pb}), коефіцієнту кореляції Спірмена (r_s) залежно від типу оцінюваних показників. Статистично значимі відмінності результатів досліджень визначали при значенні $p < 0,05$. Для оцінки зв’язку кількісного показнику з декількома іншими показниками проводили лінійний множинний покроковий регресійний аналіз з побудовою рівняння регресії. Для дослідження зв’язку бінарної ознаки з іншими ознаками використовували метод бінарної логістичної регресії [17].

Основні положення розділу викладені в статтях [26, 27], апробовані на наукових форумах [11, 12].

РОЗДІЛ 3
ПОШИРЕНІСТЬ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (ВІДКРИТЕ КОГОРТНЕ СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Для оцінки поширеності кальцифікації АК було проведено відкрите когортне скринінгове дослідження, в яке включали пацієнтів кардіологічного відділення, направлених на ЕхоКГ (n=4000). Гендерні особливості вікових груп пацієнтів, включених у відкрите когортне скринінгове дослідження, подано в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Гендерно-віковий розподіл пацієнтів кардіологічного відділення, направлених на ехокардіографію (n = 4000)

Вікові групи	n	Чоловіки, n (%)	p
1. 30-39 років	67	41 (61,2) $^{5, 6}$	0,009
2. 40-49 років	384	235 (61,2) $^{4, 5, 6}$	<0,001
3. 50-59 років	1009	582 (57,7) $^{4, 5, 6}$	<0,001
4. 60-69 років	1247	652 (52,3) $^{2, 3, 5, 6}$	0,023
5. 70-79 років	968	394 (40,8) $^{1- 4, 6}$	<0,001
6. 80 років і старші	325	100 (30,8) $^{1- 5}$	<0,001
7. Всі	4000	2005 (50,1)	0,823

Примітки:

1. p – достовірність різниці % між чоловіками і жінками в групах, розраховано за критерієм χ^2;
2. Верхнім індексом позначені достовірні ($p < 0,05$) відмінності частки чоловіків між різними віковими групами (цифра групи відповідає індексу), розраховано за критерієм χ^2.

Хоча в загальній групі співвідношення чоловіків і жінок було практично 1:1, при аналізі у вікових групах – у групах до 70 років переважали чоловіки, а у старших вікових групах – жінки. Частка чоловіків у групах зменшувалась з віком

(починаючи з групи 60-69 років – достовірно), що відображає меншу тривалість життя чоловіків.

Аналіз гендерно-вікових особливостей поширеності АГ і ІХС у пацієнтів кардіологічного стаціонару (n=4000) (табл. В.3.1 в додатку) свідчив, що поширеність захворювань, в тому числі і гострих форм ІХС (гострого ІМ та нестабільної стенокардії) збільшувалася з віком як у чоловіків, так і у жінок, і була більшою в групах чоловіків порівняно з жінками.

Кальцифікацію АК реєстрували у 20,4 % пацієнтів (починаючи з вікової групи 40-49 років – 1,3 %, 50-59 років – 9,2 %, 60-69 років – 19,6 %, 70-79 років – 33,2 %, 80 років і старші – 46,8 %). Результати аналізу гендерно-вікових особливостей поширеності кальцифікації АК подано в таблиці В.3.2 (в додатку). Частота реєстрації кальцифікації АК достовірно збільшувалася з віком, як у чоловіків, так і у жінок (різниця в частоті реєстрації ізольованого ураження АК між віковими групами 70-79 років та 80 років і старші була недостовірною як у чоловіків, так і у жінок, і відмінності в частоті реєстрації поєднаного ураження АК та КМК у чоловіків старших вікових груп не були достовірними). Частота реєстрації ізольованого ураження АК не мала достовірних відмінностей між групами чоловіків і жінок, тоді як поєднане ураження АК та КМК достовірно частіше реєстрували в групах жінок, починаючи з вікової групи 60-69 років.

У загальній групі жінки мали достовірно вище відношення шансів подій (ВШ) наявності поєднаного ураження АК та КМК порівняно з чоловіками (ВШ = 3,62 (2,62; 4,99)) при співставній частоті реєстрації ізольованого ураження АК. При аналізі в вікових групах жінки мали більш високе порівняно з чоловіками ВШ наявності поєднаного враженння клапанів починаючи з вікової групи 60-69 років (ВШ наявності поєднаного ураження АК та КМК у жінок порівняно з чоловіками: $ВШ_{60-69}$ = 1,98 (1,13; 3,46); $ВШ_{70-79}$ = 3,66 (2,13; 6,28); $ВШ_{80\ і\ старші}$ = 3,70 (1,61; 8,49)). Збільшення ВШ наявності кальцифікації АК з віком (ВШ наявності кальцифікації порівняно з попередньою віковою групою) проілюстровано на рис. 3.1 (для ізольованої кальцифікації АК) та 3.2 (для поєднаної кальцифікації АК та КМК).

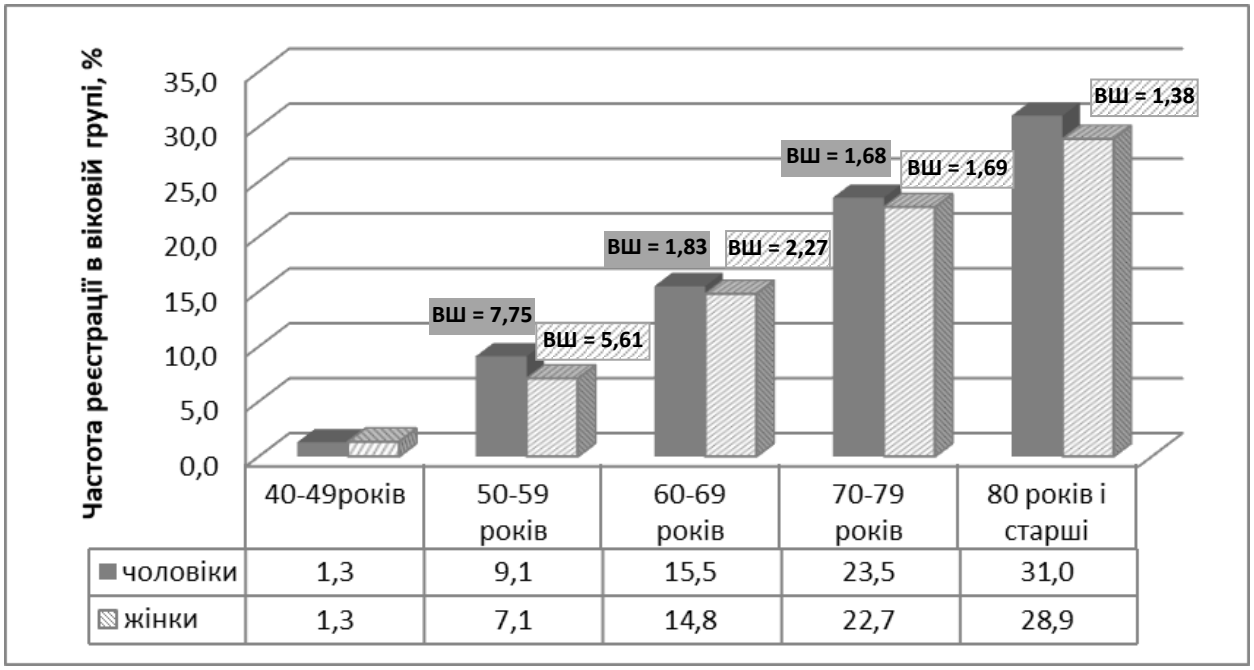


Рисунок 3.1 – Частота реєстрації ізольованої кальцифікації аортального клапана та відношення шансів (написи над стовпчиками) наявності ізольованої кальцифікації аортального клапана в вікових групах (порівняно з попередньою віковою групою) залежно від статі

Примітки. 1. ВШ – відношення шансів
2. Довірчі інтервали для ВШ

Вікові групи	ВШ (ДІ) наявності ізольованої кальцифікації аортального клапана в певній віковій групі порівняно з попередньою віковою групою	
	Чоловіки	Жінки
50-59 років	7,75 (2,40; 25,05)	5,61 (1,32; 23,77)
60-69 років	1,83 (1,29; 2,60)	2,27 (1,47; 3,51)
70-79 років	1,68 (1,23; 2,30)	1,69 (1,25; 2,28)
80 років і старші	1,46 (0,90; 2,37)	1,38 (0,98; 1,96)

Збільшення ВШ наявності ізольованої кальцифікації АК при переході з однієї вікової категорії в іншу спостерігали як у чоловіків, так і у жінок (за винятком вікової групи 80 років і старших у чоловіків, де достовірного збільшення ВШ наявності ізольованої кальцифкації АК не спостерігали). Найбільше значення ВШ наявності ізольованої кальцифікації АК як у чоловіків, так і у жінок спостерігали

при переході в вікову групу 50-59 років, із подальшим зменшенням ВШ при переході в наступні вікові групи.

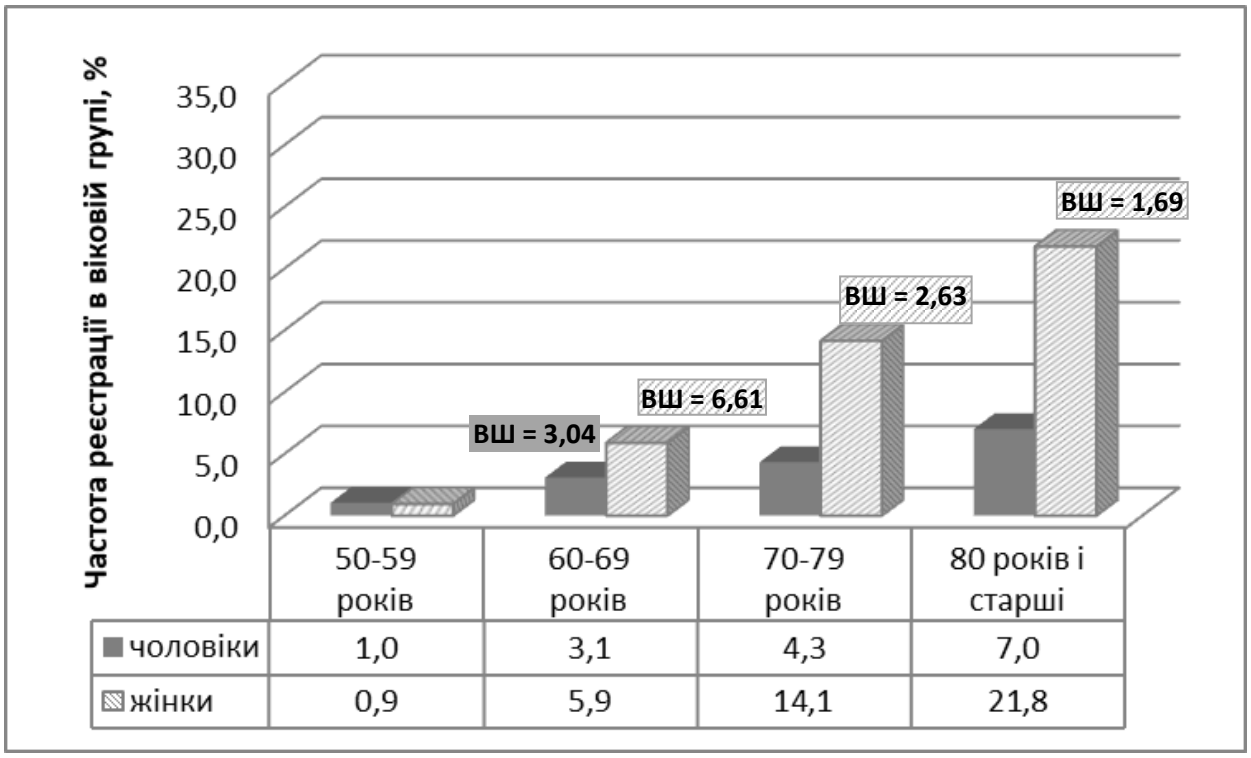


Рисунок 3.2 – Частота реєстрації поєднаної кальцифікації аортального та кільця мітрального клапанів та відношення шансів (написи над стовпчиками) наявності поєднаної кальцифікації аортального та кільця мітрального клапанів у вікових групах (порівняно з попередньою віковою групою) залежно від статі

Примітки:
1. ВШ – відношення шансів;
2. Довірчі інтервали (ДІ) для ВШ:

Вікові групи	ВШ (ДІ) наявності поєднаної кальцифікації аортального клапана та кальцифікації кільця мітрального клапана в вікових групах порівняно з попередньою віковою групою	
	Чоловіки	Жінки
60-69 років	3,04 (1,21; 7,62)	6,61 (2,33; 18,74)
70-79 років	1,42 (0,74; 2,75)	2,63 (1,74; 3,99)
80 років і старші	1,67 (0,67; 4,15)	1,69 (1,14; 2,51)

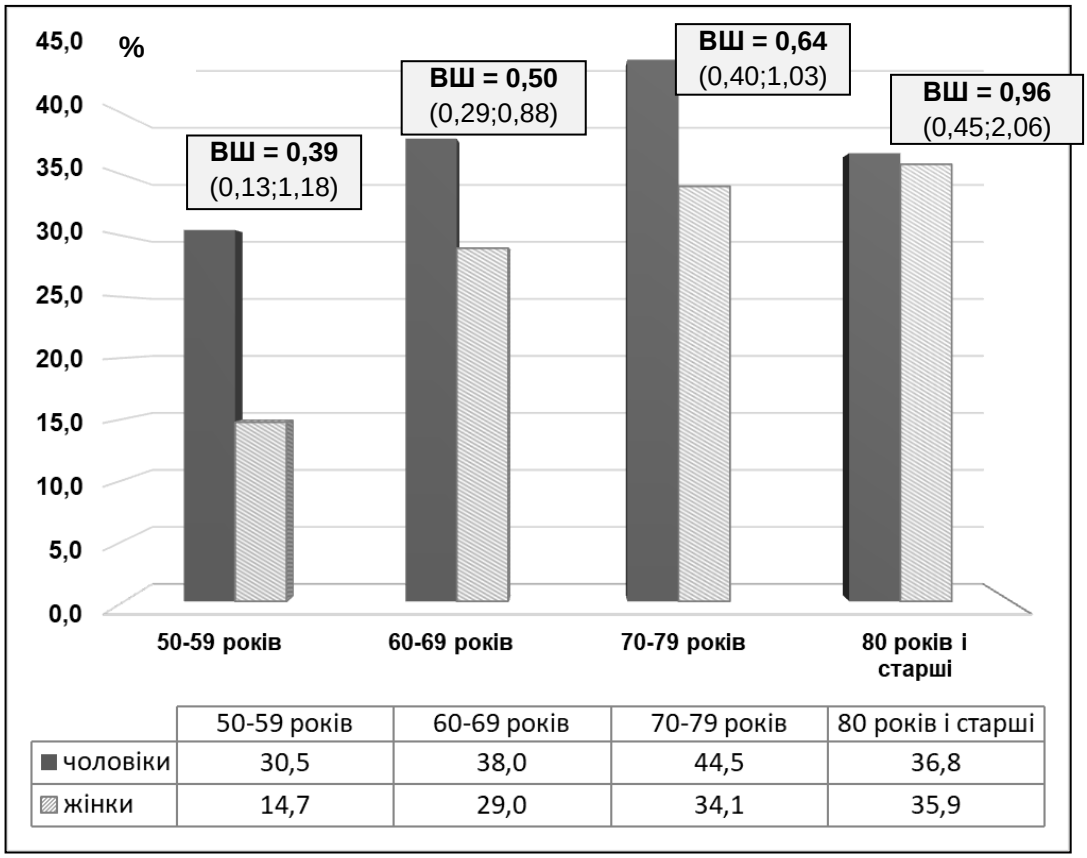
Поєднане ураження АК та КМК починали реєструвати в більш старших вікових групах порівняно з ізольованою кальцифікацією АК. При цьому якщо чоловіки і жінки мали співставне збільшення ВШ наявності ізольованої кальцифікації АК у кожній наступній віковій групі порівняно з попередньою віковою групою, то достовірне збільшення ВШ наявності поєднаного ураження АК та КМК у чоловіків спостерігали лише при переході у вікову групу 60-69 років. Натомість у жінок достовірне збільшення ВШ наявності поєднаного ураження АК та КМК спостерігали в усіх вікових групах.

У старших вікових групах частка поєднаного ураження АК та КМК серед усіх випадків кальцифікації була більш ніж вдвічі більшою у жінок порівняно з чоловіками (38,4 проти 15,4 % ($p < 0,001$) у віковій групі 70-79 років та 42,9 проти 18,4 % ($p = 0,007$) у віковій групі 80 років і старші).

Гендерно-вікові особливості наявності АС залежно від типу ураження клапанів подано в таблиці В.3.3 (в додатку). Частота реєстрації АС у пацієнтів кардіологічного стаціонару достовірно збільшувалася з віком, як у чоловіків, так і у жінок. У віковій групі 50-59 років у чоловіків достовірно частіше порівняно з жінками реєстрували АС, натомість в старших вікових групах більш часта реєстрація АС у чоловіків мала лише вигляд тенденції, зрештою, в групі 80 років і старші, навпаки, жінки мали тенденцію до більш частої реєстрації АС.

У подальшому аналізували поширеність АС серед пацієнтів, у яких було виявлено кальцифікацію АК залежно від типу ураження клапанів. Як у групах чоловіків, так і у групах жінок із поєднаним ураженням клапанів АС реєстрували частіше порівняно з групами з ізольованим ураженням АК. У жінок частота реєстрації АС серед пацієнтів із кальцифікацією з віком зростала, як при ізольованому враженні АК, так і при поєднаному ураженні АК та КМК. Чоловіки молодших вікових груп мали подібну тенденцію, але при ізольованому ураженні АК у віковій групі 80 років і старші, а при поєднаному ураженні АК та КМК – починаючи з групи 70-79 років спостерігали тенденцію до зниження частоти реєстрації АС.

Результати аналізу частоти АС серед пацієнтів із кальцифікацією АК у різних вікових групах залежно від статі та ВШ наявності АС у пацієнтів із кальцифікацією АК у жінок порівняно з чоловіками певної вікової групи подано на рис. 3.3. У пацієнтів із кальцифікацією АК в усіх вікових групах частка пацієнтів з АС у жінок була нижчою порівняно з чоловіками, хоча достовірно ВШ наявності АС у жінок порівняно з чоловіками відрізнялось лише в групі 60-69 років, натомість в групі 80 років і старші ВШ було близьким до одиниці, тобто частота реєстрації АС була співставною.



	50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років і старші
чоловіки	30,5	38,0	44,5	36,8
жінки	14,7	29,0	34,1	35,9

Рисунок 3.3 – Поширеність аортального стенозу у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана та відношення шансів (написи над стовпчиками) наявності аортального стенозу у жінок порівняно з чоловіками (n = 815)

Примітки:

1. ВШ - відношення шансів;

2.Частки пацієнтів з аортальним стенозом у вікових групах достовірно не відрізнялись при порівнянні з попередньою віковою групою, $p > 0,098$

Тому в подальшому аналіз проводили залежно від типу ураження клапанів у вікових групах молодших ніж 70 та 70 років і старших (рис. 3.4).

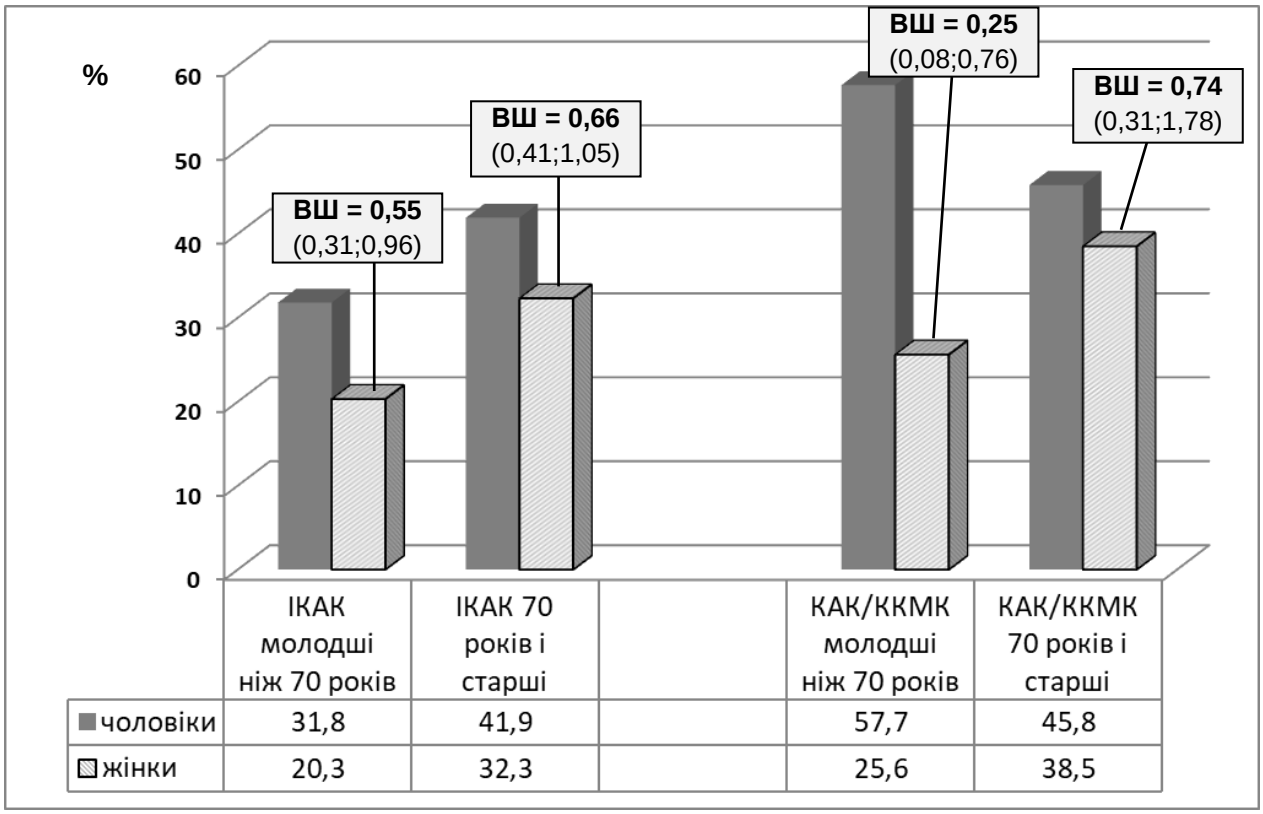


Рисунок 3.4 – Гендерно-вікові особливості поширеності аортального стенозу у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від типу ураження клапанів та відношення шансів (написи над стовпчиками) наявності аортального стенозу у жінок порівняно з чоловіками (n = 815)

Примітка. ВШ - відношення шансів, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального та кільця мітрального клапана.

Незалежно від статі і вікової групи частка пацієнтів з АС у пацієнтів з поєднаним ураженням АК та КМК була більшою порівняно з пацієнтами з ізольованою кальцифікацією АК (у чоловіків молодше ніж 70 років – достовірно, p = 0,023). Чоловіки з поєднаним ураженням клапанів молодші ніж 70 років мали найбільшу порівняно з іншими групами частку пацієнтів з АС – більше половини пацієнтів цієї групи мали ознаки стенозування АК. У молодших вікових групах

пацієнтів із кальцифікацією жінки мали менше порівняно з чоловіками ВШ наявності АС, тоді як в групах 70 років і старших при наявності ізольованої кальцифікації АК відмінності були на межі достовірності, а в групі з поєднаним ураженням клапанів відмінності не були достовірними.

Гендерні особливості динаміки важкості АС в різних вікових групах подано на рис. 3.5.

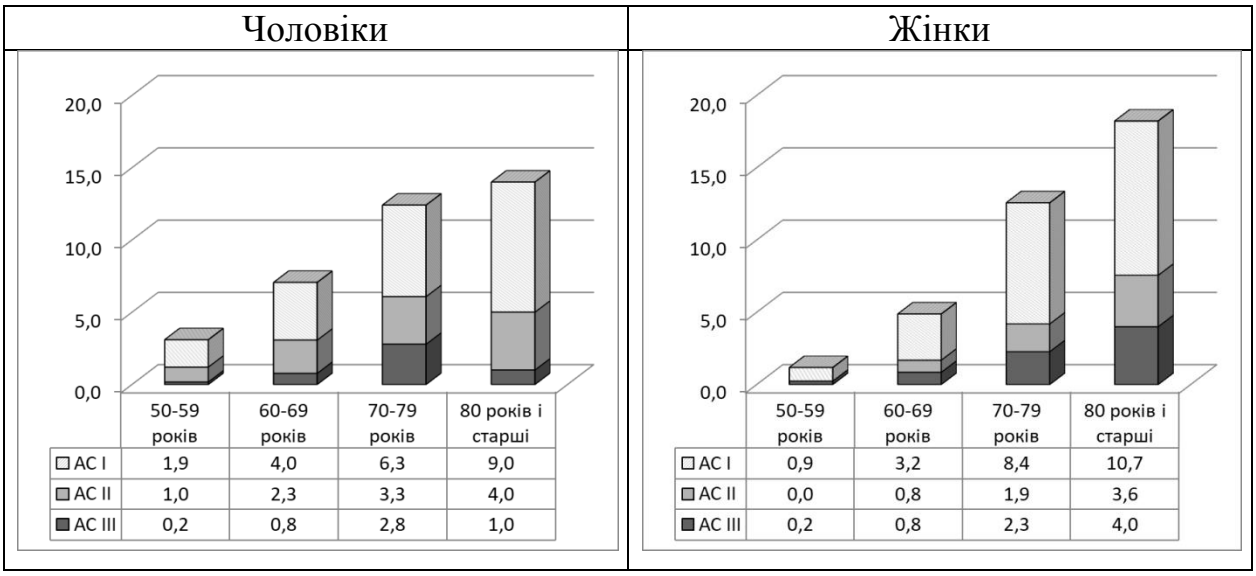


Рисунок 3.5 – Гендерні особливості важкості аортального стенозу в різних вікових групах у пацієнтів кардіологічного стаціонару (n = 4000)

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз;

2.Таблиця достовірності різниці між чоловіками та жінками:

Ступені аортального стенозу	Вікові групи			
	50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років і старші
	1	2	3	4
АС I ступеня	0,216	0,452	0,236	0,646
АС II ступеня	0,035	0,040	0,177	0,845
АС III ступеня	0,826	0,884	0,612	0,148

3. Таблиця достовірності різниці між віковими групами

Ступені аортального стенозу	чоловіки			жінки		
	1-2	2-3	3-4	1-2	2-3	3-4
АС I ступеня	0,031	0,088	0,345	0,016	< 0,001	0,309
АС II ступеня	0,085	0,336	0,728	0,057	0,113	0,173
АС III ступеня	0,134	0,009	0,299	0,211	0,048	0,179

Важкість АС не відрізнялася достовірно між групами чоловіків та жінок, хоча в віковій групі 80 років і старші жінки мали більшу порівняно з чоловіками частоту реєстрації АС III ступеня. Частота реєстрації АС I та II ступенів прогресивно збільшувалася з віком як у чоловіків, так і у жінок. Натомість динаміка частоти реєстрації АС III ступеня мала гендерні особливості – у чоловіків 80 років і старших вона була нижчою порівняно з попередньою віковою групою, тоді як в групах жінок частота реєстрації АС III ступеня з віком продовжувала збільшуватися.

При аналізі асоціації АГ та наявності кальцифікації АК були отримані наступні дані: частота реєстрації кальцифікації АК у групах з АГ була достовірно вищою порівняно з пацієнтами без АГ (17,3 проти 2,7 % у чоловіків, $p < 0,001$, та 26,4 проти 3,7 % у жінок, $p < 0,001$). Жінки мали дещо більше ВШ наявності кальцифікації АК при наявності АГ порівняно з чоловіками ($ВШ_{КАК} = 9,45$ (4,41; 20,24) у жінок та $ВШ_{КАК} = 7,61$ (2,40; 24,13) у чоловіків). Причому ВШ наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК при наявності АГ було в рази більшим порівняно з ізольованим ураженням АК – $ВШ_{ізол.АК} = 6,45$ (2,04; 20,47) у чоловіків та $ВШ_{ізол.АК} = 7,14$ (3,14; 16,25) у жінок, тоді як $ВШ_{КАК/ККМК} = 23,29$ (3,24; 167,35) у жінок, чоловіки без АГ не мали поєднаного ураження клапанів (частота реєстрації ізольованого ураження АК у чоловіків без АГ становила 2,7 %, при наявності АГ – 15,1 %, у жінок – 3,2 та 18,9 % відповідно, а частота реєстрації поєднаного ураження клапанів у чоловіків без АГ – 0 %, при наявності АГ – 3,1 %, у жінок – 0,5 та 11,2 % відповідно).

Частота реєстрації ІХС залежно від наявності кальцифікації АК наведена в табл. 3.2. Чоловіки мали більшу порівняно з жінками частоту реєстрації ІХС, ГКС та ІМ. Частота реєстрації ІХС була достовірно більшою в групах з кальцифікацією АК порівняно з групами без кальцифікації, як у чоловіків, так і у жінок. Однак, частота реєстрації ГКС при цьому достовірно не відрізнялася, і лише в групах жінок частота реєстрації ІМ була достовірно більшою при наявності кальцифікації АК.

Таблиця 3.2 – Гендерні особливості частоти реєстрації ішемічної хвороби серця залежно від наявності кальцифікації аортального клапана у пацієнтів кардіологічного стаціонару (n = 4000)

Захворювання і стани	Стать	Пацієнти без КАК	Пацієнти з наявністю КАК	Достовірність різниці між групами, p
Кількість пацієнтів в групах	ч	1674	331	
	ж	1511	484	
Середній вік	ч	60,5 ± 10,9	68,5 ± 8,8	< 0,001
	ж	63,4 ± 11,2	72,9 ± 8,5	< 0,001
$p_{чоловіки/жінки}$		< 0,001	< 0,001	
ІХС, n (%)	ч	1141 (68,2)	255 (77,0)	0,001
	ж	764 (50,6)	347 (71,7)	< 0,001
$p_{чоловіки/жінки}$		< 0,001	0,088	
ГКС, n (%)	ч	552 (32,9)	107 (32,3)	0,818
	ж	315 (20,8)	125 (25,8)	0,021
$p_{чоловіки/жінки}$		< 0,001	0,043	
ІМ, включно з ІМ в анамнезі	ч	426 (25,4)	98 (29,6)	0,116
	ж	178 (11,8)	94 (19,4)	< 0,001
$p_{чоловіки/жінки}$		< 0,001	0,001	

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ГКС – гострий коронарний синдром, ІМ – інфаркт міокарда, $p_{чоловіки/жінки}$ – достовірність відмінностей між групами чоловіків та жінок;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію χ^2.

При аналізі груп пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності АС групи з АС мали тенденцію до меншої частоти реєстрації ІХС порівняно з групами з «нестенозованою» кальцифікацією АК (73,2 проти 79,4 % у групах чоловіків та 70,1 проти 72,4 % у групах жінок, p > 0,193).

У пацієнтів із АС спостерігали виразну тенденцію до реєстрації меншої частоти ІМ у групах із більш важким АС (29,6 проти 28,9 та проти 16,7 % у групах чоловіків із АС I, II та III ступеня відповідно та 25,3 проти 16,7 та проти 10,7 % у відповідних групах жінок). Також у групах із важким АС відмічали

тенденцію до меншої частки ІМ серед пацієнтів з ІХС порівняно з пацієнтами з кальцифікацією АК без АС (рис. 3.6).

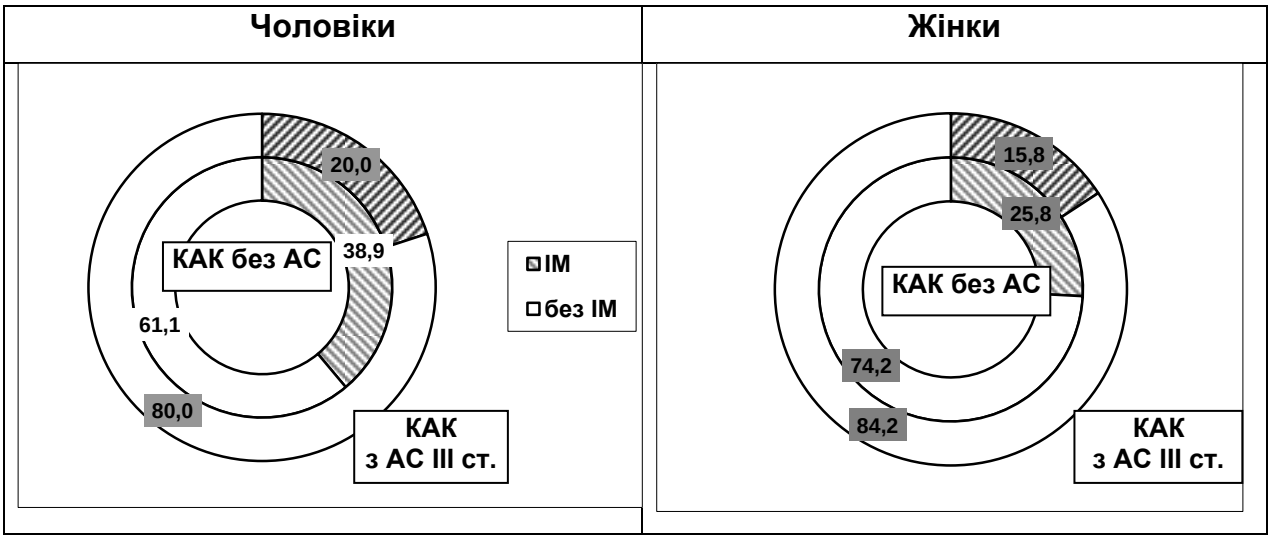


Рисунок 3.6 – Особливості перебігу ішемічної хвороби серця (частка пацієнтів із інфарктом міокарда серед усіх пацієнтів з ішемічною хворобою серця, %) у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу (порівняння груп без аортального стенозу та з важким стенозом аортального клапана)

Примітка. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз.

Враховуючи, що середній вік пацієнтів без кальцифікації АК був достовірно більшим порівняно з групою з кальцифікацією, було проаналізовано частоту реєстрації ІХС у вікових групах та в загальній групі пацієнтів старших вікових груп (50 років і старші), зважаючи на вікові особливості поширеності ІХС та на те, що аналіз проводився залежно від наявності АС, який реєстрували починаючи з вікової групи 50-59 років (табл. В.3.4 в додатку). В усіх вікових групах, як у чоловіків, так і у жінок, прослідковували тенденцію до більш частої реєстрації ІХС у групах із кальцифікацією АК порівняно з групами без кальцифікації; у загальних групах відмінності у жінок були достовірними ($p < 0,001$), у чоловіків – на межі достовірності ($p = 0,071$). У переважній більшості вікових груп, як у чоловіків, так і у жінок, групи із наявністю АС мали виразну тенденцію до меншої

частоти реєстрації ІХС порівняно з групами з кальцифікацією АК без АС. У групах із кальцифікацією АК без АС у жінок спостерігали чітку тенденцію (p = 0,083) до більш частої реєстрації ІХС у групах із поєднаним ураженням клапанів, на відміну від чоловіків. Також у пацієнтів із поєднаним ураженням клапанів дещо частіше порівняно з групами з ізольованим ураженням АК (групи без АС) реєстрували ГКС на момент госпіталізації (41,7 проти 37,2 % у чоловіків та 25,7 проти 24,1 % у жінок) та ІМ (33,3 проти 30,6 % у чоловіків та 20,2 проти 17,9 % у жінок), ці відмінності, однак, не мали статистичної достовірності (p > 0,05).

При порівнянні груп пацієнтів 50 років і старших без кальцифікації та пацієнтів із «нестенозованою» кальцифікацією АК останні, окрім більшої частоти реєстрації ІХС (79,6 проти 72,2 % у чоловіків, p = 0,028; та 72,8 проти 55,5 % у жінок, p < 0,001), мали тенденцію до більшої частки ІМ серед усіх форм ІХС (38,8 проти 37,8 % у чоловіків та 25,8 проти 23,3 % у жінок). Відповідно в групах із «нестенозованою» кальцифікацією АК частіше порівняно з групою без кальцифікації реєстрували ІМ (30,8 проти 27,3 % у чоловіків, p = 0,299; 18,8 проти 12,9 % у жінок, p = 0,006).

Резюме. При аналізі даних відкритого когортного скринінгового дослідження були отримані наступні результати. Кальцифікацію АК реєстрували починаючи з вікової групи 40-49 років, поширеність її в популяції пацієнтів, госпіталізованих у кардіологічне відділення, склала 16,5 % у чоловіків та 24,3 % у жінок (достовірно більше порівняно з чоловіками). Поширеність кальцифікації АК збільшувалась з віком (між віковими групами була достовірна різниця), у групах чоловіків збільшуючись від 1,3 у групі 40-49 років до 38,0 % у групі 80 років і старші, у групах жінок – від 1,3 до 50,7 % відповідно. Починаючи з вікової групи 70-79 років кальцифікацію АК у жінок реєстрували достовірно частіше порівняно з чоловіками.

Частота ізольованої кальцифікації АК достовірно збільшувалася з віком від 1,3 до 31,0 % у чоловіків та від 1,3 до 28,9 % у жінок і була практично співставною у чоловіків і жінок.

Поєднане ураження АК та КМК реєстрували починаючи з вікової групи 50-59 років, частота реєстрації його збільшувалася з віком (від 1,0 % в групі 50-59 років до 7,0 % у групі 80 років і стрші у чоловіків та від 0,8 до 21,8 % у жінок відповідно). Частота реєстрації поєднаної кальцифікації АК та КМК була достовірно більшою у жінок порівняно з чоловіками починаючи з вікової групи 60-69 років.

Поширеність спричиненого кальцифікацією АС у популяції пацієнтів, госпіталізованих у кардіологічне відділення, складала 6,3 % у чоловіків та 7,4 % у жінок, достовірно збільшуючись з віком (від 3,1 % у групі 50-59 років до 14,0 % у групі 80 років і старші у чоловіків та від 1,2 до 18,2 % у жінок відповідно). У віковій групі 50-59 років АС достовірно частіше реєстрували у чоловіків, тоді як у віковій групі 80 років і старші, навпаки, відмічали тенденцію до більш частої реєстрації АС у жінок.

Найбільшу частоту реєстрації АС спостерігали в групі чоловіків молодших ніж 70 років із поєднаним ураженням клапанів, достовірно вищу як порівняно з чоловіками з ізольованим ураженням АК, так і з жінками із поєднаним ураженням клапанів цієї вікової групи.

У групах із кальцифікацією АК жінки мали менше порівняно з чоловіками ВШ наявності АС у групах 50-70 років. У групах 70 років і старших при наявності ізольованої кальцифікації АК ці гендерні відмінності були на межі достовірності, а в групі з поєднаним ураженням клапанів – не були достовірними.

Присутність АГ асоціювалася із кальцифікацією АК, при цьому жінки мали більше ВШ наявності кальцифікації АК при наявності АГ порівняно з чоловіками (ВШ = 9,45 у жінок та ВШ = 7,61 у чоловіків). Причому для поєднаного ураження клапанів ВШ було більшим порівняно з ізольованим ураженням АК.

Частота реєстрації ІХС була достовірно більшою в групах із кальцифікацією АК порівняно з групами без кальцифікації, як у чоловіків, так і у жінок, ще

більшою мірою при порівнянні груп без кальцифікації та з кальцифікацією АК без АС.

Основні положення розділу викладені в статті [7].

РОЗДІЛ 4
ОЦІНКА УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА НАЯВНОСТІ АСОЦІАТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ ІЗ СУПУТНІМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ І СТАНАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ)

На 2-му етапі дослідження проводили більш детальний клінічний, інструментальний і лабораторний порівняльний аналіз даних пацієнтів з верифікованою під час скринінгової ЕхоКГ кальцифікацією АК і без неї з метою оцінки ураження серцево-судинної системи, наявності асоціативних зв'язків з супутніми захворюваннями і станами у пацієнтів з кальцифікацією АК. Аналіз проводили окремо в групах чоловіків і жінок для оцінки можливих гендерних особливостей. Крім того, в групі пацієнтів з кальцифікацією АК аналізували дані залежно від характеру ураження клапанів (ізольована кальцифікація АК або поєднання кальцифікації АК і КМК), наявності та ступеня стенозу АК.

4.1 Аналіз особливостей клінічного перебігу ішемічної хвороби серця та стану коронарного русла залежно від типу ураження клапанів, наявності стенозу аортального клапана та статі

Більш детальний аналіз поширеності різних форм ІХС проводили, використовуючи дані 2-го етапу дослідження (839 пацієнтів із кальцифікацією АК, верифікованою під час ЕхоКГ, та 143 пацієнти без кальцифікації, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та кардіохірургічному відділеннях). Результати аналізу поширеності різних клінічних форм ІХС залежно від наявності кальцифікації АК подано в таблиці 4.1.1.

Частота реєстрації ІХС була достовірно більшою в групі без кальцифікації. Поширеність аналізованих клінічних форм ІХС достовірно не відрізнялась, за

винятком нестабільної стенокардії та ІМ в анамнезі, які також достовірно частіше реєстрували в групі без кальцифікації.

Таблиця 4.1 – Частота реєстрації клінічних форм ішемічної хвороби серця залежно від наявності кальцифікації аортального клапана

Клінічні форми	Пацієнти без КАК (n=143)	Пацієнти з КАК (n=839)	p
ІХС, n (%)	125 (87,4)	643 (76,6)	0,004
ІХС + ЦД, n (%)	34 (23,8)	151 (17,9)	0,102
Гострий ІМ, n (%)	34 (23,8)	196 (23,4)	0,914
Повторний ІМ, n (%)	12 (8,4)	82 (9,8)	0,606
ІМ в анамнезі, n (%)	37 (25,9)	151 (17,9)	0,027
Нестабільна стенокардія, n (%)	25 (17,5)	95 (11,3)	0,038

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда;

2. Достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію χ^2.

В подальшому частоту реєстрації клінічних форм ІХС аналізували окремо в групах чоловіків і жінок (таблиця В.4.1 в додатку). Частота реєстрації ІХС достовірно не відрізнялась залежно від наявності кальцифікації АК у групах чоловіків (спостерігали лише тенденцію до більшої поширеності в групі без кальцифікації), а у жінок була більшою в групі без кальцифікації порівняно з групою з наявністю кальцифікації АК. Частота реєстрації ІХС була більшою в групах чоловіків порівняно з групами жінок, у пацієнтів із кальцифікацією АК – достовірно. Чоловіки з кальцифікацією АК мали достовірно більшу частоту реєстрації поєднання ІХС та ЦД порівняно з чоловіками без кальцифікації, натомість у жінок, навпаки, в групі без кальцифікації поєднання ІХС та ЦД реєстрували достовірно частіше. У чоловіків частота реєстрації гострого ІМ, повторного ІМ та ІМ в анамнезі достовірно не відрізнялась залежно від наявності кальцифікації АК, хоча спостерігали тенденцію до більшої частоти реєстрації ІМ у групі з наявністю кальцифікації АК та до більшої частки ІМ серед усіх форм

ІХС (58,6 проти 47,3 %). У жінок, натомість, спостерігали тенденцію до більш частої реєстрації гострого ІМ та випадків повторного ІМ і достовірно більшу частоту реєстрації ІМ в анамнезі в групі без кальцифікації порівняно з групою з кальцифікацією АК.

Гострий коронарний синдром при поступленні (який в подальшому інтерпретували як нестабільну стенокардію або гострий ІМ) мали 29 (39,2 %) чоловіків і 30 (43,5 %) жінок групи порівняння ($p_{ч-ж} = 0,603$) та 159 (38,4 %) чоловіків і 132 (31,1 %) жінки основної групи ($p_{ч-ж} = 0,025$). Відмінності між групами чоловіків не були достовірними, в групі жінок без кальцифікації достовірно частіше порівняно з жінками основної групи реєстрували ГКС ($p = 0,042$). Але в групах із наявністю кальцифікації АК пацієнти мали тенденцію до більшої частки пацієнтів із гострим ІМ серед пацієнтів із ГКС, більш виразну у чоловіків порівняно з жінками (рис. 4.1.1).

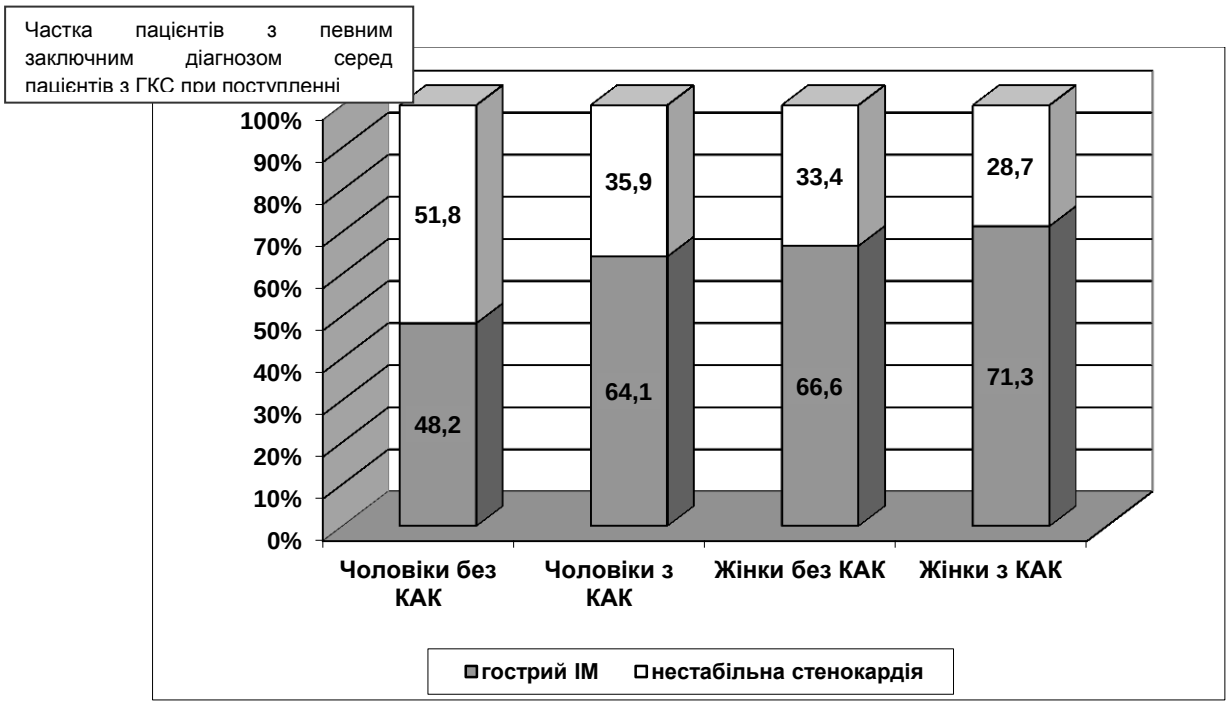


Рисунок 4.1 – Розподіл пацієнтів з гострим коронарним синдромом при поступленні залежно від наявності кальцифікації АК та статі

Примітки: 1. ГКС – гострий коронарний синдром, ІМ – інфаркт міокарда, КАК – кальцифікація аортального клапана;

2. Достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію χ^2. Відмінності між групами недостовірні, $p > 0,106$.

При аналізі частки пацієнтів із повторним ІМ серед усіх пацієнтів із ІМ в групах із кальцифікацією АК порівняно з групами без кальцифікації, як у чоловіків, так і у жінок, спостерігали тенденцію до більшої частки повторних ІМ серед всіх випадків ІМ (25,1 проти 19,4 % у чоловіків та 21,7 проти 15,0 % у жінок, $p > 0,05$).

У подальшому аналіз поширеності різних форм ІХС проводили в групах із кальцифікацією АК залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК (табл. В.4.2 в додатку). Достовірних відмінностей частоти реєстрації ІХС, гострого ІМ, повторного ІМ, ІМ в анамнезі, нестабільної стенокардії залежно від наявності супутнього ураження КМК не відмічали (окрім частоти реєстрації гострого ІМ в групах жінок, яка була достовірно більшою в групі з ізольованим ураженням АК порівняно з групою з поєднаним ураженням клапанів).

Частка пацієнтів з поєднанням ІХС та ЦД достовірно не відрізнялась залежно від типу ураження клапанів у чоловіків, і була достовірно більшою в групі з поєднаною кальцифікацією АК та КМК порівняно з групою з ізольованою кальцифікацією АК у жінок. При порівнянні груп чоловіків і жінок між собою в групах із ізольованою кальцифікацією АК у чоловіків достовірно частіше реєстрували ІХС, ІМ в анамнезі та нестабільну стенокардію і тенденцію до більш частої реєстрації повторного ІМ та поєднання ІХС та ЦД. У групах із поєднаною кальцифікацією АК та КМК у чоловіків порівняно з жінками була достовірно більшою частота реєстрації ІМ в анамнезі та тенденція до більш частої реєстрації ІХС, гострого ІМ, повторного ІМ та нестабільної стенокардії.

Результати аналізу поширеності різних форм ІХС залежно від наявності аортального стенозу наведено в таблиці В.4.3 в додатку. Групи з кальцифікацією АК без наявності АС мали достовірно більшу частоту реєстрації ІХС та гострого ІМ порівняно з групами з наявністю АС, як чоловіки, так і жінки. Частота реєстрації повторного ІМ та ІМ в анамнезі була достовірно більшою в групі без АС порівняно з групою з АС лише у чоловіків. Частота реєстрації нестабільної стенокардії і поєднання ІХС та ЦД мали лише тенденцію до збільшення в групах із кальцифікацією АК без АС. Чоловіки мали більшу порівняно з жінками частоту

реєстрації ІХС, ІМ в анамнезі, повторного ІМ та нестабільної стенокардії лише в групах із кальцифікацією АК без АС, групи чоловіків і жінок з АС не мали достовірних відмінностей між собою.

В групах пацієнтів із кальцифікацією АК та АС було проаналізовано поширеність різних форм ІХС залежно від ступеня АС (табл. 4.2 та 4.3). Як у чоловіків, так і у жінок, частота реєстрації ІХС та поєднання ІХС з ЦД була меншою в групах з більшим ступенем АС. У чоловіків в групах із більшим ступенем АС також рідше порівняно з групами з меншим ступенем АС реєстрували гострий ІМ, ІМ в анамнезі та випадки повторного ІМ. В групах жінок лише частота реєстрації повторного ІМ мала тенденцію до зниження в групах з більшим ступенем АС, в той час як частота реєстрації гострого ІМ та ІМ в анамнезі достовірно не відрізнялась.

Таблиця 4.2 – Розподіл клінічних форм ішемічної хвороби серця у чоловіків із кальцифікацією аортального клапана залежно від ступеня аортального стенозу

Клінічні форми	Чоловіки з АС I (n = 69)	Чоловіки з АС II (n = 27)	Чоловіки з АС III (n = 37)	Достовірність відмінностей, p		
	1	2	3	1-2	2-3	1-3
ІХС, n (%)	51 (73,9)	16 (59,3)	14 (37,8)	0,159	0,089	< 0,001
ІХС + ЦД, n (%)	15 (21,7)	3 (11,1)	3 (8,1)	0,230	0,684	0,075
Гострий ІМ, n (%)	17 (24,6)	5 (18,5)	2 (5,4)	0,521	0,097	0,014
Повторний ІМ, n (%)	7 (10,1)	2 (7,4)	0 (0)	0,679	0,093	0,045
ІМ в анамнезі, n (%)	14 (20,3)	4 (14,8)	2 (5,4)	0,537	0,202	0,041
Нестабільна стенокардія, n (%)	8 (11,6)	2 (7,4)	3 (8,1)	0,546	0,918	0,575

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда;

2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2.

Частота реєстрації нестабільної стенокардії у чоловіків достовірно не відрізнялась залежно від ступеня АС, тоді як в групах жінок із більшим ступенем АС нестабільну стенокардію реєстрували частіше порівняно з групами із меншим ступенем стенозування АК.

Таблиця 4.3 – Розподіл клінічних форм ішемічної хвороби серця у жінок із кальцифікацією аортального клапана залежно від ступеня аортального стенозу

Клінічні форми	Жінки з АС I (n = 91)	Жінки з АС II (n = 22)	Жінки з АС III (n = 34)	Достовірність відмінностей, p		
	1	2	3	1-2	2-3	1-3
ІХС, n (%)	63 (68,2)	12 (54,5)	18 (52,9)	0,191	0,906	0,089
ІХС + ЦД, n (%)	19 (20,9)	2 (9,1)	2 (5,9)	0,202	0,649	0,046
Гострий ІМ, n (%)	16 (17,6)	2 (9,1)	4 (11,8)	0,329	0,752	0,429
Повторний ІМ, n (%)	10 (10,9)	1 (4,5)	1 (2,9)	0,360	0,752	0,158
ІМ в анамнезі, n (%)	9 (9,9)	2 (9,1)	3 (8,8)	0,909	0,973	0,857
Нестабільна стенокардія, n (%)	3 (3,3)	3 (13,6)	5 (14,7)	0,052	0,911	0,020

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда;

2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2.

Відмінності між групами чоловіків і жінок з однаковим ступенем АС не були статистично значимими, за винятком достовірно більшої частоти реєстрації нестабільної стенокардії у чоловіків порівняно з жінками в групі із АС I ступеня. В групі з АС I ступеня чоловіки мали також тенденцію до більш частої порівняно з жінками реєстрації гострого ІМ та ІМ в анамнезі.

Таким чином, пацієнти з кальцифікацією АК мали відмінності в поширеності ІХС залежно від наявності АС. Тому групи без кальцифікації в подальшому порівнювали з групами з кальцифікацією АК без ознак стенозування клапана. У

чоловіків при співставній поширеності ІХС (87,8 проти 89,7 % в групах без кальцифікації та з кальцифікацією АК без АС відповідно) спостерігали більшу частоту реєстрації ІМ (включно з ІМ в анамнезі) при наявності «нестенозованої» кальцифікації АК – 53,7 проти 41,9 % ($p = 0,069$). Жінки мали зворотню залежність – група без кальцифікації мала тенденцію до більшої частоти реєстрації ІХС порівняно з групою з кальцифікацією АК без АС (86,9 проти 78,1 %, $p = 0,099$) та більшу частоту реєстрації ІМ (включно з ІМ в анамнезі) – 57,9 проти 41,7 % ($p = 0,015$).

При проведенні кореляційного аналізу в групі з наявністю кальцифікації АК у чоловіків наявність ІХС асоціювалась з ЦД ($\varphi = 0,132$, $p < 0,001$) та була зворотня асоціація з наявністю АС ($\varphi = (-0,339)$, $p < 0,001$) та ступенем АС (пікова швидкість току крові на АК) ($r_{pb} = (-0,427)$, $p < 0,001$). У жінок наявність ІХС асоціювалась з наявністю ЦД ($\varphi = 0,188$, $p < 0,01$), зниженням рШКФ ($r_{pb}=(-0,188)$, $p < 0,001$; при цьому у чоловіків спостерігали наявність лише слабкого зв´язку зниження рівня рШКФ з наявністю ІХС, $r_{pb} = (-0,087)$, $p > 0,05$). Як і чоловіки, жінки мали зворотню асоціацію наявності ІХС з наявністю ($\varphi = (-0,158)$, $p < 0,01$) та важкістю АС ($r_{pb} = (-0,143)$, $p < 0,001$ для пікової швидкості току крові на АК).

Аналіз додатково проводили в групі пацієнтів, яким було виконано аортовентрикулокоронарографію (АВКГ). Дані АВКГ були доступні у 71 пацієнта без наявності кальцифікації клапанів серця та у 276 пацієнтів із кальцифікацією АК. Чоловіки були віком від 41 до 83 років, середній вік $63,3 \pm 8,6$ років, жінки – від 41 до 92 років, середній вік $66,4 \pm 8,3$ років. Оцінювали розрахований показник – ІВАКС та кількість вражених басейнів коронарних артерій. Результати аналізу даних про поширеність деяких клінічних форм ІХС залежно від наявності кальцифікації АК у пацієнтів, яким було виконано АВКГ, представлені в табл. В.4.4 в додатку.

В групах пацієнтів з АВКГ, як і при попередньому аналізі в загальній групі (табл. 4.1, В.4.1 (в додатку)), ІХС достовірно рідше реєстрували в групах із наявністю кальцифікації АК, як у чоловіків, так і у жінок, але при цьому частка пацієнтів з ІМ серед пацієнтів з ІХС була більшою в групах із кальцифікацією АК,

у чоловіків достовірно (67,5 проти 47,1 % в групах чоловіків, p = 0,02; 74,0 проти 69,4 % у жінок, p = 0,611). В групах чоловіків поєднання ІХС та ЦД дещо частіше реєстрували у пацієнтів із наявністю кальцифікації АК, жінки, навпаки, мали тенденцію до більш частої реєстрації ЦД в групі без кальцифікації АК. Жінки частіше порівняно з чоловіками мали поєднання ЦД та ІХС (в групах без кальцифікації АК – достовірно).

Особливості ураження коронарного русла за результатами АВКГ залежно від наявності кальцифікації АК подано на рис. 4.2 та 4.3.

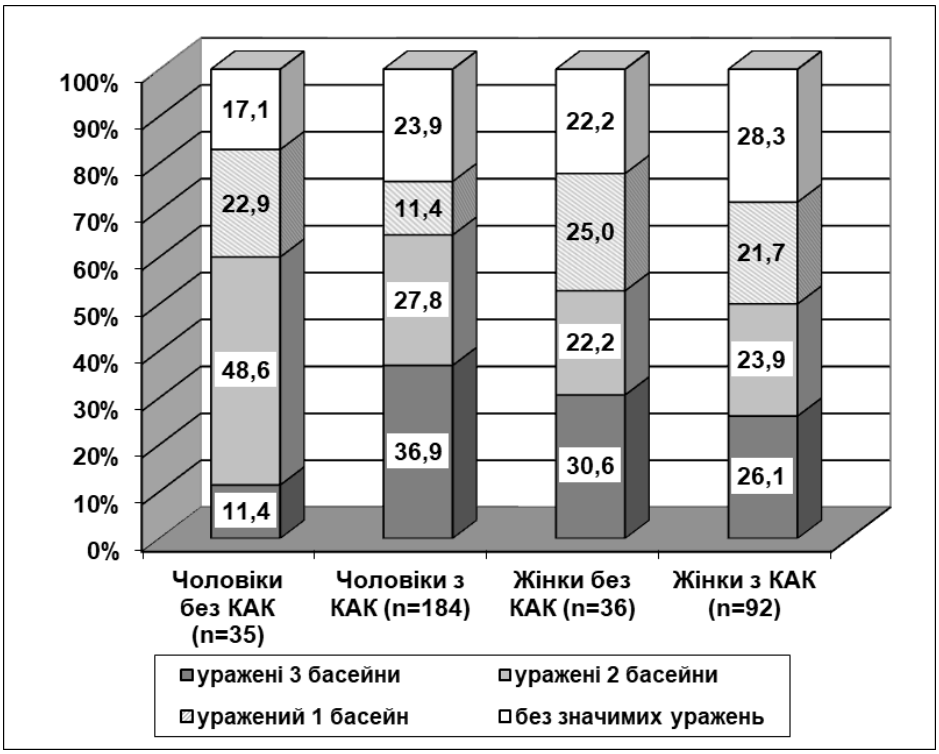


Рисунок 4.2 – Ураження коронарного русла (кількість уражених басейнів) у пацієнтів залежно від наявності кальцифікації аортального клапана та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана;

2. Відмінності між групами чоловіків з та без кальцифікації АК достовірні (p = 0,004), між групами жінок з та без кальцифікації АК, груп чоловіків та жінок між собою – недостовірні (p > 0,066). Достовірність різниці розподілу частот розраховано з використанням χ^2 Пірсона.

У чоловіків в групі з кальцифікацією АК при тому, що частка пацієнтів без значимого ураження коронарних судин була більшою порівняно з групою без кальцифікації, але і частка пацієнтів з ураженням 3-х басейнів також була більшою. Група жінок із кальцифікацією АК мала дещо більшу частку пацієнтів без значимого ураження коронарних судин, але характер розподілу по кількості вражених басейнів достовірно не відрізнявся. Відмінності між групами чоловіків та жінок також не були статистично достовірними.

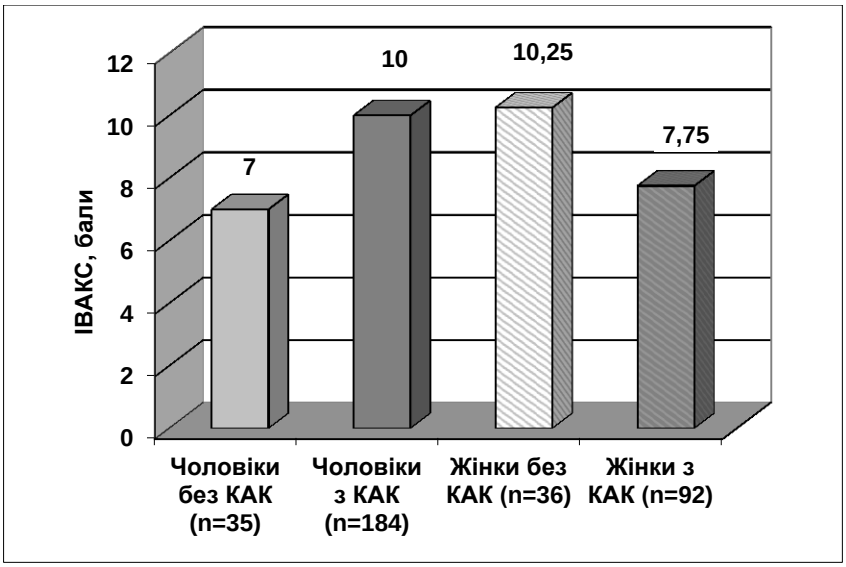


Рисунок 4.3 – Ураження коронарного русла (індекс важкості атеросклерозу коронарних судин) у пацієнтів залежно від наявності кальцифікації аортального клапана та статі

Примітки:

1. ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, КАК – кальцифікація аортального клапана;

2. Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,103$). Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

В групі чоловіків із кальцифікацією АК ІВАКС був дещо вищим порівняно з чоловіками без кальцифікації, жінки мали зворотню тенденцію, однак, ці відмінності не були статистично значимими.

В подальшому аналіз проводили в групах пацієнтів із кальцифікацією АК, яким було виконано АВКГ, залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК.

Результати аналізу подано в таблиці В.4.5 в додатку. Середній вік був достовірно більшим в групах із наявністю поєднаної кальцифікації клапанів, як у чоловіків, так і у жінок. ІХС та ІМ дещо рідше реєстрували в групах з поєднаним ураженням, як у чоловіків, так і у жінок. Жінки з поєднаною кальцифікацією АК та КМК мали виразну тенденцію до більш частої реєстрації поєднання ІХС та ЦД порівняно з групою жінок із ізольованою кальцифікацією АК.

Особливості ураження коронарного русла за результатами АВКГ у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК подано на рис. 4.4 та 4.5.

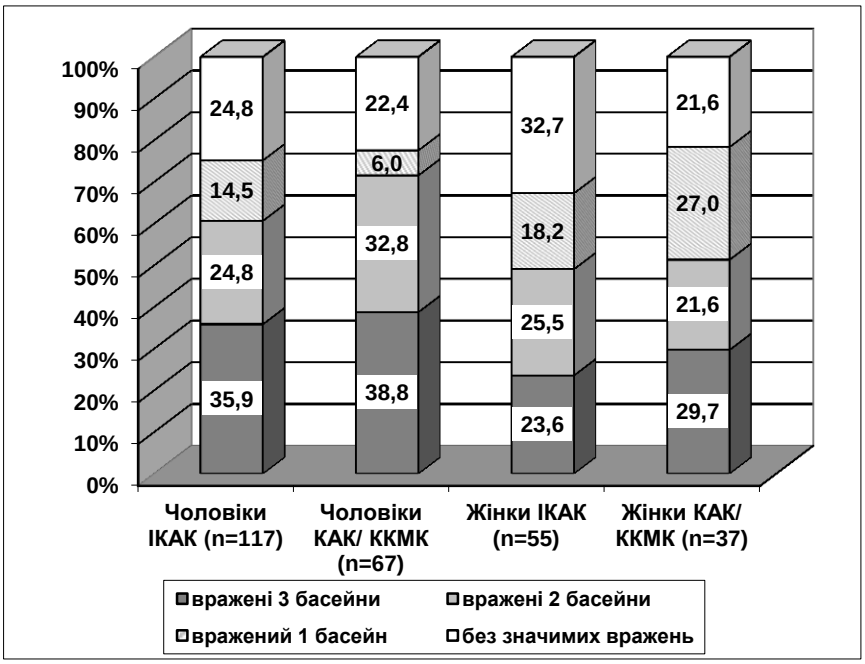


Рисунок 4.4 – Ураження коронарного русла (кількість уражених басейнів) у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Примітки:

1. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана;

2. Відмінності між групами чоловіків та жінок з поєднаним ураженням КАК/ККМК достовірні ($p = 0,024$), між іншими групами – недостовірні ($p > 0,269$). Достовірність різниці розподілу частот розраховано з використанням χ^2 Пірсона.

Групи з поєднаною кальцифікацією клапанів мали тенденцію до більш поширеного ураження коронарного русла з більшою часткою пацієнтів з багатосудинним ураженням порівняно з групами з ізольованою кальцифікацією АК. В групах із поєднаною кальцифікацією АК та КМК чоловіки мали достовірно важче порівняно з жінками ураження коронарного русла.

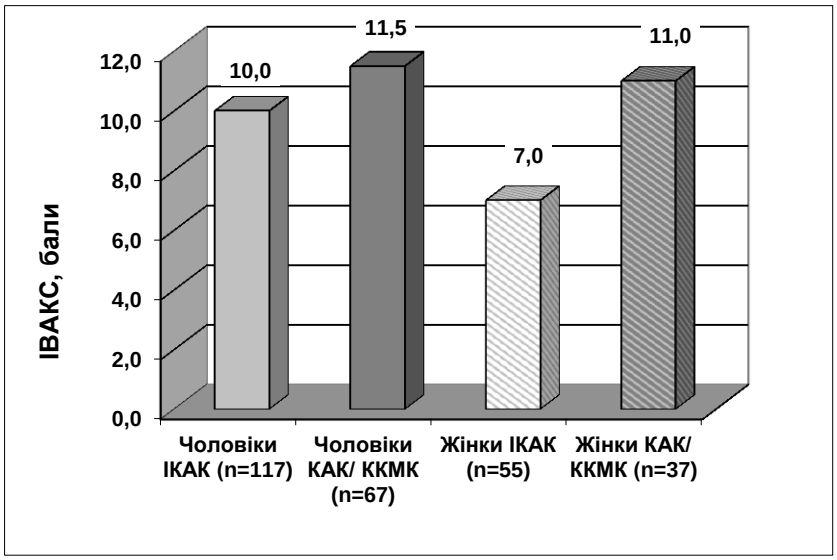


Рисунок 4.5 – Ураження коронарного русла (індекс важкості атеросклерозу коронарних судин) у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Примітки:

1. ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана;

2. Відмінності між групами не достовірні ($p > 0,078$). Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

В групах із поєднаною кальцифікацією АК та КМК ІВАКС мав тенденцію до більших значень, більш виразну у жінок.

Результати аналізу поширеності деяких форм ІХС у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності АС подано в таблиці В.4.6 в додатку.

Як чоловіки, так і жінки практично не відрізнялись за віком залежно від наявності АС. При цьому частота реєстрації ІХС та ІМ була достовірно нижчою в групах з наявністю АС, як у чоловіків, так і у жінок. Частота реєстрації поєднання ІХС та ЦД не відрізнялась залежно від наявності АС. В групах жінок дещо частіше порівняно з чоловіками реєстрували таке поєднання, але це не було статистично достовірно.

На рис. 4.6 та 4.7 подано особливості ураження коронарного русла за результатами АВКГ у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності АС.

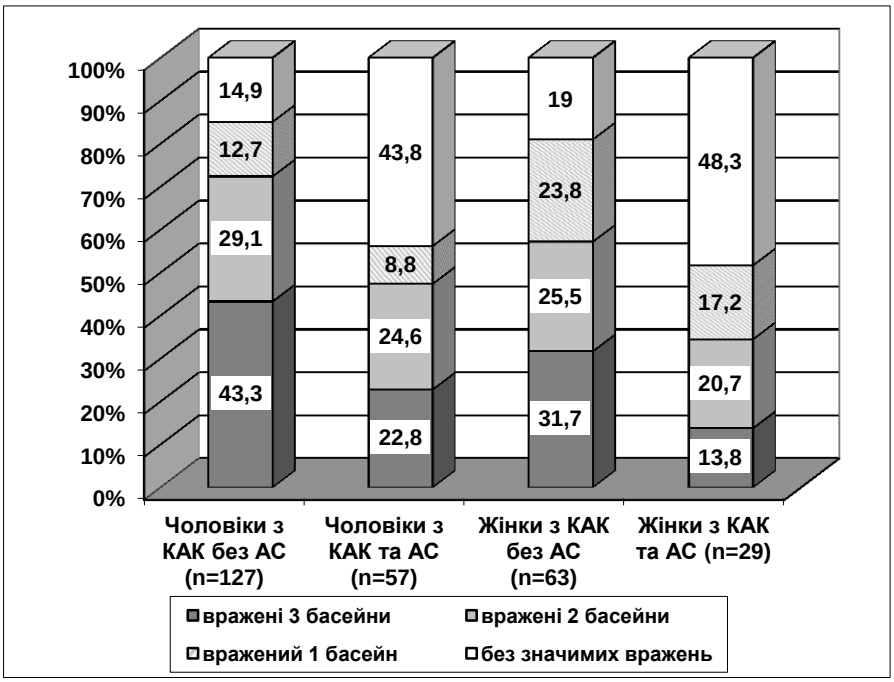


Рисунок 4.6 – Ураження коронарного русла (кількість уражених басейнів) у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз;

2. Відмінності між групами з та без АС достовірні ($p < 0,001$ для груп чоловіків, $p = 0,047$ для груп жінок), між групами чоловіків та жінок – недостовірні ($p > 0,150$). Достовірність різниці розподілу частот розраховано з використанням χ^2 Пірсона.

При наявності АС незалежно від статі спостерігали більші частки пацієнтів без значимих уражень коронарних артерій при АВКГ, і менші частки випадків ураження трьох басейнів. Групи чоловіків і жінок між собою достовірно не відрізнялися в розподілі за кількістю уражених басейнів.

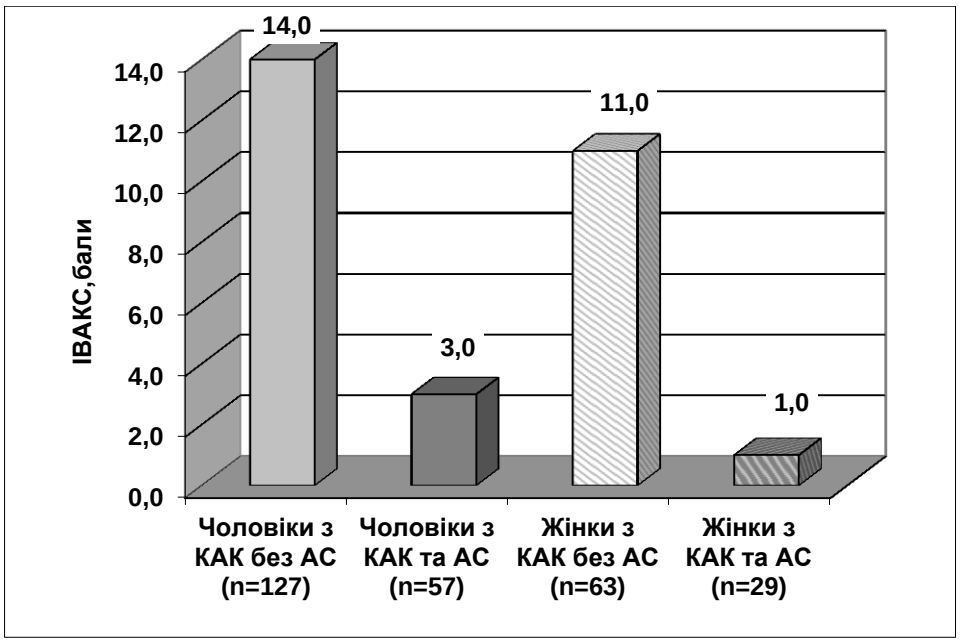


Рисунок 4.7 – Ураження коронарного русла (індекс важкості атеросклерозу коронарних судин) у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Примітки:

1. ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз;

2. Відмінності між групами з та без АС достовірні ($p < 0,001$ для груп чоловіків, $p = 0,006$ для груп жінок), між групами чоловіків та жінок – недостовірні ($p > 0,073$). Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

В групах з АС, як у чоловіків, так і у жінок, ІВАКС був достовірно нижчим. При цьому в групі з АС показник важкості атеросклеротичного ураження був меншим в групах з більшим ступенем стенозу, як у чоловіків, так і у жінок (рис. 4.8). Таким чином, частота реєстрації ІХС та важкість коронарного

атеросклерозу у пацієнтів із кальцифікацією АК відрізнялась залежно від наявності АС.

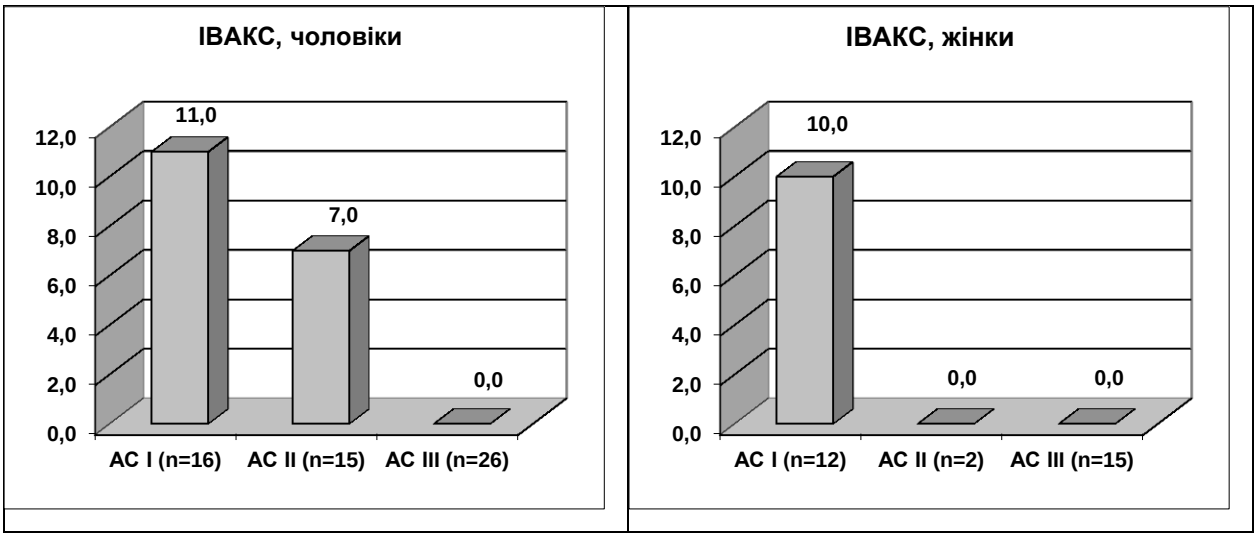


Рисунок 4.8 – Індекс важкості атеросклерозу коронарних судин у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана та аортальним стенозом залежно від ступеня аортального стенозу та статі

Примітки:

1. ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, АС – аортальний стеноз;

2. Достовірність відмінностей між групами залежно від ступеня АС (номер групи відповідає ступеню АС)

Достовірність різниці між групами, p	1-2	2-3	1-3
Чоловіки	0,304	0,025	<0,001
Жінки	0,068	0,456	0,006

3. Відмінності між групами чоловіків і жінок статистично не значимі – $p > 0,136$. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

Загальновідомим фактором, який значимо впливає на важкість атеросклеротичного ураження судин, є наявність ЦД. Оскільки частота реєстрації поєднання ІХС з ЦД в групах коливалась від 11,4 до 47,2 %, і оскільки ІВАКС значимо відрізнявся залежно від наявності та ступеня АС у пацієнтів із кальцифікацією АК, для оцінки асоціації важкості атеросклерозу коронарних

артерій власне із наявністю кальцифікації та типом ураження клапанів аналіз проводили також ***в підгрупах пацієнтів без ЦД та без ознак стенозування АК, яким було виконано АВКГ.*** При порівнянні груп пацієнтів без ЦД, яким було виконано АВКГ (група із «нестенозованою» кальцифікацією АК і група без кальцифікації), частота реєстрації ІХС була практично однаковою (98,9 проти 96,8 % в групах чоловіків з та без кальцифікації АК відповідно, p = 0,391; 100 % в обох групах у жінок). Також співставною була частка пацієнтів з ГКС на момент госпіталізації (50,5 проти 51,6 % в групах чоловіків з та без кальцифікації АК відповідно, p = 0,915; 54,5 проти 57,9 % у відповідних групах жінок, p = 0,806). При цьому частота реєстрації ІМ (включаючи гострий ІМ та ІМ в анамнезі) була значимо більшою в групах з кальцифікацією АК (68,0 проти 48,4 % у групах чоловіків з та без кальцифікації АК відповідно, p = 0,048 та 72,7 проти 52,6 % у відповідних групах жінок, p = 0,121). Також більшим у групах чоловіків із «нестенозованою» кальцифікацією АК був ІВАКС (рис. 4.9).

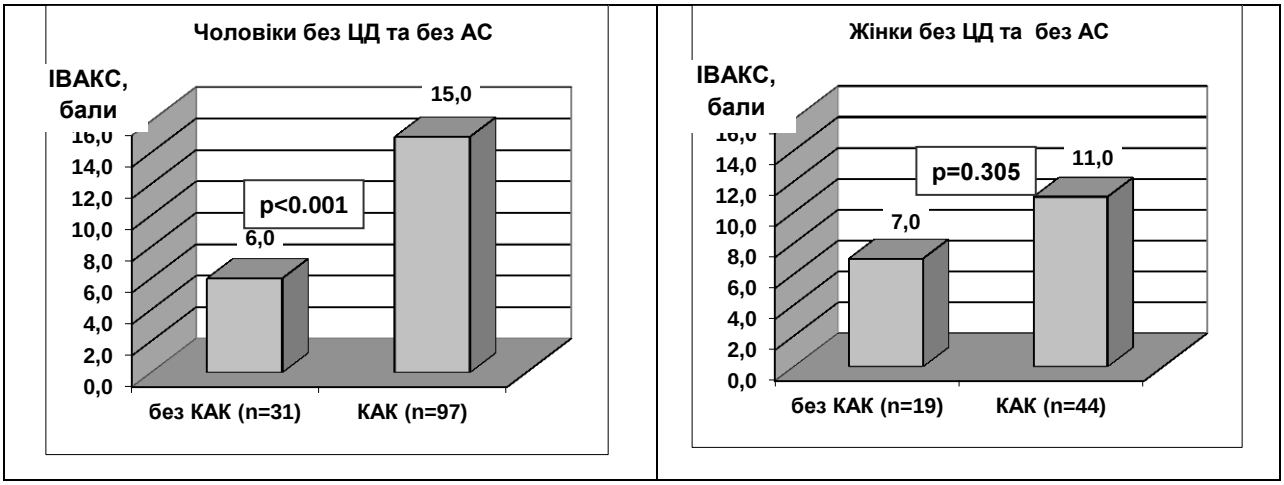


Рисунок 4.9 – Індекс важкості атеросклерозу коронарних судин у пацієнтів без цукрового діабету та без ознак аортального стенозу залежно від наявності кальцифікації аортального клапана та статі

Примітки:

1. ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, КАК – кальцифікація АК, ЦД – цукровий діабет, АС – аортальний стеноз;

2. Достовірність відмінностей чоловіки/жінки (критерій Манна-Уітні): групи без кальцифікації – p = 0,952; групи з кальцифікацією АК – p = 0,039.

У підгрупах пацієнтів із «нестенозованою» кальцифікацією АК без ЦД чоловіки мали достовірно більший, порівняно з аналогічною групою жінок, ІВАКС.

При аналізі важкості атеросклерозу коронарних артерій залежно від типу ураження клапанів (як і при попередньому аналізі, пацієнти із «нестенозованою» кальцифікацією без ЦД) в підгрупах із поєднаною кальцифікацією АК та КМК пацієнти мали тенденцію до більшої важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин порівняно з підгрупами з ізольованою кальцифікацією АК (рис. 4.10).

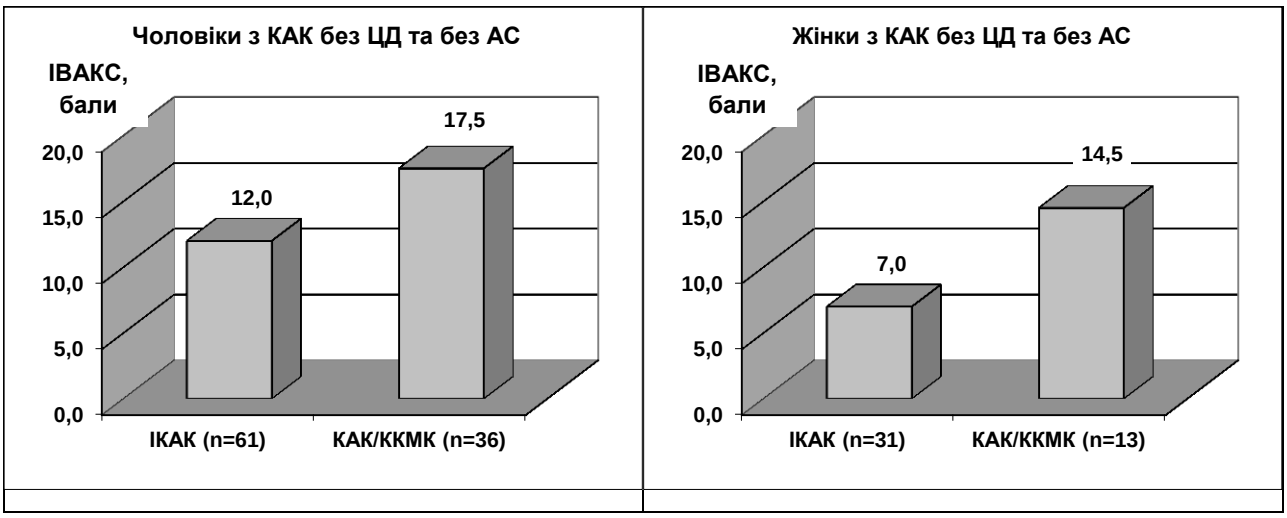


Рисунок 4.10 – Індекс важкості атеросклерозу коронарних судин у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана без ознак аортального стенозу та без цукрового діабету в залежності від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Примітки:

1. ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана, ЦД – цукровий діабет, АС – аортальний стеноз;

2. Достовірність відмінностей між групами з ІКАК та КАК/ККМК: чоловіки – $p = 0,123$; жінки – $p = 0,105$; достовірність відмінностей чоловіки/жінки: групи з ІКАК – $p = 0,054$; групи з КАК/ККМК – $p = 0,692$. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

Для оцінки зв'язку ІВАКС з різними показниками в групі пацієнтів 40 років і старших, які мали покази до АВКГ, проводили лінійний множинний покроковий регресійний аналіз. Аналізували зв'язок ІВАКС з віком, тютюнопалінням, ЦД в анамнезі, рівнями ЗХС та рШКФ, наявністю кальцифікації АК та наявністю супутньої кальцифікації КМК окремо у чоловіків та жінок. Значимі прогностичні фактори у чоловіків наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Зв'язок індексу важкості атеросклерозу коронарних судин з різними чинниками у чоловіків 40 років і старших, які мали покази до аортовентрикулокоронарографії (n = 219, R^2 = 0,28, p < 0,001)

Показники	Коефіцієнти *бета*	p
Наявність спричиненого кальцифікацією АС	-0,365	< 0,001
Вік	0,281	< 0,001
Рівень ЗХС	0,213	< 0,001
Наявність КАК	0,204	0,002

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз, ЗХС – загальний холестерин, КАК – кальцифікація аортального клапана;

2. Результати отримано при проведенні множинного лінійного регресійного аналізу.

Таким чином, рівняння для прогнозування значення ІВАКС у чоловіків можна представити у вигляді :

$$ІВАКС_{чол} = (-29{,}94) + 0{,}32 * (\text{вік, роки}) + 2{,}60 * (\text{ЗХС, ммоль/л}) + \\ + 5{,}36 (\text{за наявності кальцифікації АК}) - 8{,}01 (\text{за наявності спричиненого кальцифікацією АС}). \quad (4.1)$$

Значимі прогностичні фактори у жінок наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Зв'язок індексу важкості атеросклерозу коронарних судин з різними чинниками у жінок 40 років і старших, які мали покази до аортовентрикулокоронарографії (n = 128, R^2 = 0,23, p < 0,001)

Показники	Коефіцієнти *бета*	p
Наявність спричиненого кальцифікацією АС	-0,271	< 0,001
рШКФ	-0,249	0,003
Наявність КАК/ККМК	0,202	0,028
Наявність ЦД	0,179	0,032

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана, ЦД – цукровий діабет;

2. Результати отримано при проведенні множинного лінійного регресійного аналізу.

Рівняння для прогнозування значення ІВАКС у жінок можна представити у вигляді:

$$ІВАКС_{жін} = 8{,}32 - 0{,}15 * (рШКФ,\ мл/хв/1{,}73м^2) + 3{,}49\ (за\ наявності\ ЦД) + 4{,}14\ (за\ наявності\ поєднаної\ кальцифікації\ АК\ та\ КМК) - 6{,}02\ (за\ наявності\ спричиненого\ кальцифікацією\ АС) \quad (4.2)$$

Отже, пацієнти із спричиненим кальцифікацією АС незалежно від статі мали значимо нижчу частоту реєстрації ІХС, поширеність ураження коронарного русла та ІВАКС порівняно з пацієнтами з кальцифікацією АК без АС. Частота реєстрації ІХС та важкість ураження коронарного русла залежали від ступеня важкості АС – групи з більш важким АС мали меншу частоту реєстрації ІХС та менший ІВАКС, як чоловіки, так і жінки. Пацієнти з кальцифікацією АК без АС при порівнянні з пацієнтами без кальцифікації мали більш важкий перебіг ІХС. При співставній частоті реєстрації ІХС чоловіки з «нестенозованою» кальцифікацією АК мали

більшу частоту реєстрації ІМ порівняно з групою без кальцифікації. Важкість атеросклеротичного ураження (ІВАКС) була більшою в групі з кальцифікацією АК без АС порівняно з групою без кальцифікації. При проведенні множинного лінійного регресійного аналізу були виявлені гендерні відмінності чинників, що впливали на важкість коронарного атеросклерозу. У чоловіків такими були вік, рівень ЗХС, наявність кальцифікації АК та відсутність АС; у жінок – наявність поєднаної кальцифікації АК та КМК, ЦД, зниження рівня рШКФ та відсутність АС.

4.2 Аналіз особливостей порушення функції клапанів у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності супутнього ураження кільця мітрального клапана та статі

Для оцінки впливу наявності кальцифікації АК на порушення функції клапанів серця порівнювали групи без кальцифікації та з наявністю кальцифікації АК без АС (таблиця В.4.7 в додатку). Аортальну регургітацію достовірно частіше реєстрували в групах із кальцифікацією АК, як у чоловіків, так і у жінок (ВШ = 2,68 (1,31; 5,48) у чоловіків та ВШ = 2,43 (1,18; 4,98) у жінок), з тенденцією до більшої важкості АР (більша частота реєстрації АР ІІ ступеня). Чоловіки і жінки при цьому не мали достовірних відмінностей в частоті реєстрації АР, а в групах із кальцифікацією АК у жінок більш часто (на межі достовірності, $p = 0,052$) реєстрували АР ІІ ступеня порівняно з чоловіками. Частота реєстрації МР достовірно не відрізнялась ні залежно від наявності кальцифікації АК, ні від статі, але в групах із кальцифікацією АК МР була важчою (менша частка МР І ступеня і більша – МР ІІ ступеня, в групах жінок - достовірно), і в групі жінок із кальцифікацією АК відмічали тенденцію до більшої важкості МР порівняно з аналогічною групою чоловіків. Трикуспідальну регургітацію (ТР) достовірно частіше реєстрували в групах без кальцифікації, як у чоловіків, так і у жінок, але групи з кальцифікацією АК мали тенденцію до більшої важкості ТР порівняно з групами без кальцифікації. В групах із кальцифікацією АК жінки мали достовірно

меншу частоту реєстрації ТР І ступеня та достовірно більшу – ТР ІІІ ступеня порівняно з аналогічною групою чоловіків.

Показники швидкості току крові на АК не відрізнялись залежно від наявності кальцифікації АК у чоловіків і між групами чоловіків і жінок без кальцифікації, натомість жінки з кальцифікацією АК без АС мали достовірно більші показники пікової швидкості та градієнту тиску на АК як порівняно з чоловіками із кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками без кальцифікації. Слід, однак, враховувати, що середній вік в підгрупі жінок із кальцифікацією АК без АС був достовірно більшим як порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК без АС, так і порівняно з жінками без кальцифікації (72,4 ± 8,8 проти 67,2 ± 10,3 років у чоловіків із кальцифікацією АК без АС ($p = 0,008$) та проти 69,1 ± 9,2 років у жінок без кальцифікації), тоді як в інших аналізованих вище групах середній вік достовірно не відрізнявся. Тому в подальшому показники току крові на АК було проаналізовано окремо в підгрупах молодших ніж 70 років та 70 років і старших (табл. В.4.8 в додатку). Жінки з кальцифікацією АК мали достовірно більші показники пікової швидкості крові та градієнту тиску на АК як порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками без кальцифікації в обох аналізованих вікових групах. Чоловіки з кальцифікацією АК мали тенденцію до більших значень пікової швидкості та градієнту тиску на АК порівняно з чоловіками без кальцифікації лише в групі молодших ніж 70 років ($p = 0,061$), але в старшій віковій групі значення показників були практично співставними.

Враховуючи виявлені гендерні відмінності швидкісних показників току крові на АК в групах без АС (жінки з кальцифікацією АК без АС мали більшу пікову швидкість току крові на АК та градієнт тиску на АК порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК без АС), було проаналізовано показники току крові на АК залежно від ступеня кальцифікації АК та статі в різних вікових групах (табл. В.4.9 в додатку). Як у чоловіків, так і у жінок середній вік в групах з ІІ ступенем кальцифікації АК був достовірно вищим порівняно з групами з І ступенем кальцифікації і практично не відрізнявся між групами з ІІ і ІІІ ступенем, що може свідчити про різну швидкість прогресування на початку формування АС та на

стадії вираженого стенозу. Середній вік жінок в усіх групах був достовірно вищим порівняно з чоловіками, тому швидкісні показники току крові на АК аналізували окремо в групах молодших ніж 70 років та 70 років і старших. У чоловіків в обох вікових групах показники току крові на АК були більшими в групах з більшим ступенем кальцифікації порівняно з групами з меншим ступенем кальцифікації. Жінки мали практично співставні показники швидкості току крові на АК в групах з I та II ступенями кальцифікації і достовірно вищі показники в групах з III ступенем кальцифікації порівняно з II ступенем. В віковій групі молодших ніж 70 років в групах з I ступенем кальцифікації жінки мали достовірно вищі показники швидкості току крові на АК порівняно з чоловіками, а у вікових групах 70 років і старших – тенденцію до більш високих показників (на межі статистичної значимості) в групах з I та II ступенями кальцифікації АК. Виявлені особливості можуть свідчити про більше значення фіброзу АК у жінок (тоді як у чоловіків при формуванні стенозу АК значення має більшою мірою ступінь кальцифікації).

В подальшому аналізували особливості ураження клапанів у пацієнтів із наявністю кальцифікації АК (включно із пацієнтами з наявністю АС). Результати подано в таблиці 4.6.

Чоловіки частіше порівняно з жінками мали кальцифікацію АК I ступеня і рідше – II ступеня. Частота реєстрації кальцифікації АК III ступеня достовірно не відрізнялась. Жінки достовірно частіше порівняно з чоловіками мали супутню кальцифікацію КМК, хоча частота реєстрації масивної кальцифікації КМК не відрізнялась. Частота реєстрації порушення функції АК у пацієнтів з кальцифікацією АК достовірно не відрізнялась залежно від статі. Хоча АС і АР реєстрували практично з однаковою частотою у чоловіків і жінок, при аналізі типу порушення функції АК жінки частіше порівняно з чоловіками мали «чистий» АС (без супутньої АР), а чоловіки мали тенденцію до більш частої реєстрації «чистої» АР та комбінованого ураження АК. Розподіл за ступенями АС та АР між групами достовірно не відрізнявся. Частота реєстрації МР була співставною між чоловіками та жінками.

Таблиця 4.6 – Ураження клапанів у пацієнтів з наявністю кальцифікації аортального клапана залежно від статі

Показники	Чоловіки (n = 414)	Жінки (n = 425)	Достовірність відмінностей, p
1	2	3	4
КАК I ступеня, n (%)	134 (32,4)	101 (23,8)	0,005
КАК II ступеня, n (%)	200 (48,3)	243 (57,2)	0,010
КАК III ступеня, n (%)	80 (19,3)	81 (19,1)	0,922
Супутня ККМК, n (%)	136 (32,9)	206 (48,5)	< 0,001
Масивна ККМК, n (%)	30 (7,2)	36 (8,5)	0,510
Порушення функції АК:			
без порушення функції АК, n (%)	198 (47,8)	197 (46,4)	0,669
АС без супутньої АР, n (%)	50 (12,1)	76 (17,9)	0,019
АР без супутнього АС, n (%)	83 (20,0)	81 (19,1)	0,718
АС+АР, n (%)	83 (20,0)	71 (16,7)	0,211
АС всього, n (%), в т.ч.	133 (32,1)	147 (34,6)	0,449
АС I ступеня, n (% від АС)	69 (51,9)	91 (61,9)	0,091
АС II ступеня, n (% від АС)	27 (20,3)	22 (14,9)	0,241
АС III ступеня, n (% від АС)	37 (27,8)	34 (23,2)	0,368
АР всього, n (%)	166 (40,1)	152 (35,8)	0,196
АР I ступеня, n (% від АР)	102 (61,4)	81 (53,3)	0,142
АР II ступеня, n (% від АР)	64 (38,6)	69 (45,4)	0,217
АР III ступеня, n (% від АР)	0 (0)	2 (1,3)	0,138
МР всього, n (%)	291 (70,3)	301 (70,8)	0,865

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АК - аортальний клапан, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, АС – аортальний стеноз, АР – аортальна регургітація, МР – мітральна регургітація;

2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2.

Було проаналізовано фактори, асоційовані з наявністю та важкістю АР у пацієнтів із кальцифікацією АК (шляхом проведення кореляційного аналізу) окремо у чоловіків (табл. 4.7) та у жінок (табл. 4.8).

Таблиця 4.7 – Фактори, асоційовані з наявністю та важкістю аортальної регургітації у чоловіків з кальцифікацією аортального клапана (n = 414)

Фактори	Наявність АР		Важкість АР	
	КК	p	КК	p
Вік	r_{pb} = 0,097	> 0,05	r_s = 0,109	0,026
Ступінь кальцифікації АК	r_{rb} = 0,325	< 0,001	r_s = 0,366	< 0,001
Наявність АС	φ = 0,313	< 0,001	r_{rb} = 0,363	< 0,001
Пікова швидкість на АК	r_{pb} = 0,382	< 0,001	r_s = 0,443	< 0,001
Наявність супутньої кальцифікації КМК	φ = 0,120	< 0,05	r_{rb} = 0,113	< 0,05
Наявність масивної кальцифікації КМК	φ = 0,171	< 0,01	r_{rb} = 0,167	< 0,001
Важкість СН	r_{rb} = 0,132	< 0,05	r_s = 0,117	0,017
Систолічний тиск в ЛА	r_{pb} = 0,210	< 0,001	r_s = 0,205	< 0,001
ЕГ ЛШ	φ = 0,131	< 0,01	r_{rb} = 0,128	< 0,01
Наявність ІХС	φ = (-0,143)	< 0,01	r_{rb} = (-0,181)	< 0,001
Наявність ІМ	φ = (-0,022)	> 0,05	r_{rb} = (-0,060)	> 0,05
Кількість уражених басейнів коронарного русла при АВКГ	r_{rb} = (-0,164)	< 0,05	r_s = (-0,195)	0,008
ІВАКС	r_{pb} = (-0,193)	< 0,01	r_s = (-0,210)	0,004
рШКФ	r_{pb} = (-0,264)	< 0,001	r_s = (-0,236)	< 0,001
Рівень сечової кислоти	r_{pb} = 0,189	< 0,01	r_s = 0,148	0,031

Примітки:

1. АР – аортальна регургітація, АК – аортальний клапан, АС – аортальний стеноз, КМК – кільце мітрального клапана, СН – серцева недостатність, ЛА – легенева артерія, ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, АВКГ – аортовентрикулокоронарографія, ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації;
2. КК – коефіцієнти кореляції: r_{pb} – точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції, r_{rb} – рангово-бісеріальний коефіцієнт кореляції, φ – дихотомічний коефіцієнт кореляції, r_s – коефіцієнт кореляції Спірмена.

Як у чоловіків, так і у жінок наявність та важкість АР корелювала з віком, ступенем кальцифікації АК, наявністю АС та його важкістю, наявністю супутньої кальцифікації КМК та масивної кальцифікації КМК.

Таблиця 4.8 – Фактори, асоційовані з наявністю та важкістю аортальної регургітації у жінок з кальцифікацією аортального клапана (n = 425)

Фактори	Наявність АР		Важкість АР	
	КК	p	КК	p
Вік	r_{pb} = 0,209	< 0,001	r_s = 0,226	< 0,001
Ступінь кальцифікації АК	r_{rb} = 0,126	< 0,01	r_s = 0,133	0,006
Наявність АС	φ = 0,186	< 0,01	r_{rb} = 0,215	< 0,001
Пікова швидкість на АК	r_{pb} = 0,272	< 0,001	r_s = 0,313	< 0,001
Наявність супутньої кальцифікації КМК	φ = 0,113	< 0,05	r_{rb} = 0,109	< 0,05
Наявність масивної кальцифікації КМК	φ = 0,159	< 0,01	r_{rb} = 0,129	< 0,05
Важкість СН	r_{rb} = 0,172	< 0,001	r_s = 0,181	< 0,001
Систолічний тиск в ЛА	r_{pb} = 0,309	< 0,001	r_s = 0,267	< 0,001
ЕГ ЛШ	φ = 0,158	< 0,01	r_{rb} = 0,121	< 0,01
Наявність ІХС	φ = 0,026	> 0,05	r_{rb} = 0,017	> 0,05
Наявність ІМ	φ = 0,003	> 0,05	r_{rb} = 0,003	> 0,05
Кількість уражених басейнів коронарного русла при АВКГ	r_{rb} = (-0,199)	> 0,05	r_s = (-0,241)	0,022
ІВАКС	r_{pb} = (-0,155)	> 0,05	r_s = (-0,206)	0,049

Примітки:

1. АР – аортальна регургітація, АК – аортальний клапан, АС – аортальний стеноз, КМК – кільце мітрального клапана, СН – серцева недостатність, ЛА – легенева артерія, ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, АВКГ – аортовентрикулокоронарографія, ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин;

2. КК – коефіцієнти кореляції: r_{pb} – точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції, r_{rb} – рангово-бісеріальний коефіцієнт кореляції, φ – дихотомічний коефіцієнт кореляції, r_s – коефіцієнт кореляції Спірмена.

Як наявність, так і важкість АР закономірно асоціювалась із важкістю СН, легеневою гіпертензією ($P_{сист}ЛА$) та ЕГ ЛШ. Зворотня кореляція наявності і важкості АР з наявністю ІХС та ІМ, кількістю уражених басейнів коронарного русла та важкістю атеросклеротичного ураження коронарних судин (ІВАКС) може бути зумовлена тісною кореляцією АР та АС і особливостями частоти реєстрації ІХС у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності АС, що було описано у розділі 4.1. При аналізі асоціацій АР та ІХС залежно від наявності стенозу лише в групах з АС було отримано дані про зворотню асоціацію, втім це не було достовірним (лише асоціація АР та ІМ у чоловіків (φ = (-0,147), $p \leq 0,05$), а також АР та ІВАКС у жінок (r_{rb} = (-0,387), $p < 0,05$) були близькі до статистичної значимості), що відповідає наведеним в розділі 4.1 даним про меншу частоту реєстрації ІХС та важкість коронарного атеросклерозу у пацієнтів з АС. В групах без АС, натомість, у чоловіків спостерігали позитивну асоціацію наявності та важкості АР з ІМ ($r = 0,131$, $p < 0,05$ для наявності АР; $r = 0,121$, $p < 0,05$ для важкості АР); у жінок статистично значимих асоціаціативних зв'язків в групі без АС не було виявлено.

У чоловіків наявність та важкість АР асоціювались із зниженням рШКФ та підвищенням рівня СК, чого не спостерігали у жінок.

Результати аналізу особливостей ураження клапанів у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК подано в таблиці В.4.10 в додатку. Групи із наявністю супутньої кальцифікації КМК мали достовірно більший ступінь кальцифікації АК (більшу частоту реєстрації кальцифікації ІІ та ІІІ ступенів), як чоловіки, так і жінки. При цьому групи чоловіків та жінок достовірно не відрізнялись між собою. В групах із поєднаною кальцифікацією клапанів чоловіки мали тенденцію до більш частої реєстрації масивної кальцифікації КМК порівняно з жінками. Групи із поєднаною кальцифікацією клапанів мали більшу частоту реєстрації порушення функції АК (жінки – достовірно), як АС, так і АР, із достовірним збільшенням частоти реєстрації комбінованого ураження АК (АС та АР) як у чоловіків, так і у жінок. В групах із поєднаною кальцифікацією АК та КМК жінки мали достовірно більшу

порівняно з чоловіками частоту реєстрації «чистого» АС. Розподіл за ступенями АС та АР між групами достовірно не відрізнявся. Закономірно більшою в групах із поєднаною кальцифікацією клапанів була частота реєстрації МР; чоловіки та жінки за частотою МР достовірно не відрізнялись між собою.

Було проаналізовано вплив наявності супутньої кальцифікації КМК на наявність АС у пацієнтів із кальцифікацією АК (рис. 4.11) та додатковий вплив наявності масивної кальцифікації КМК на наявність АС у пацієнтів з поєднаною кальцифікацією клапанів в вікових групах 50-69 років та 70 років і старших (рис. 4.12).

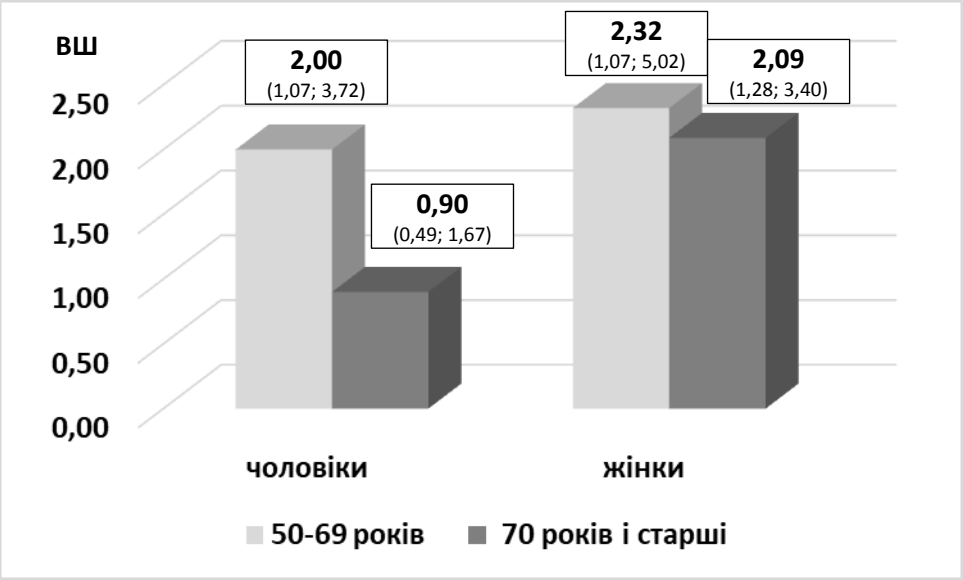


Рисунок 4.11 – Відношення шансів наявності аортального стенозу у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана

Примітка. ВШ – відношення шансів.

У чоловіків наявність супутньої кальцифікації КМК достовірно збільшувала ВШ наявності АС лише у віковій категорії 50-69 років, тоді як у жінок вплив прослідковували в обох досліджуваних вікових категоріях.

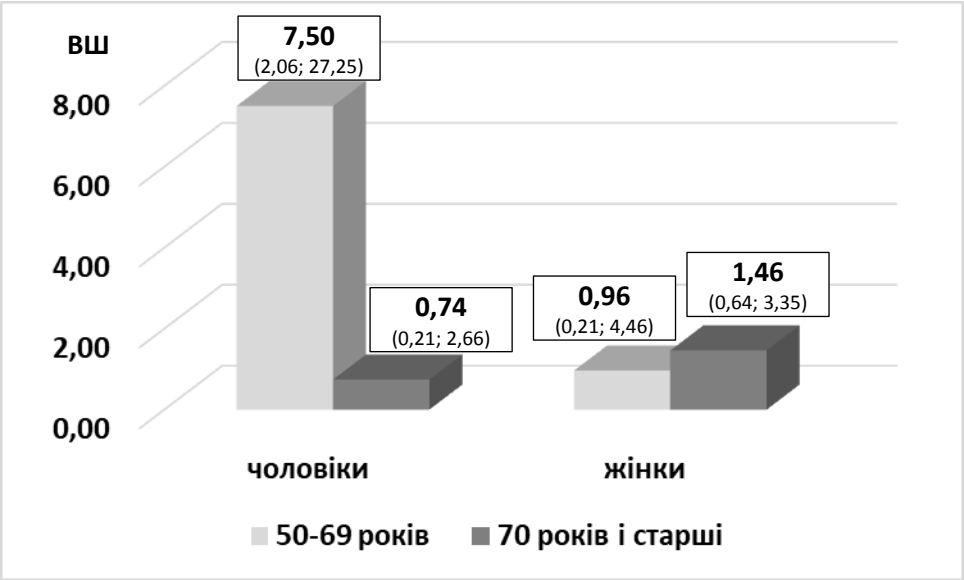


Рисунок 4.12 – Відношення шансів наявності аортального стенозу у пацієнтів з поєднаною кальцифікацією аортального клапана та кільця мітрального клапана залежно від наявності масивної кальцифікації кільця мітрального клапана

Примітка. ВШ – відношення шансів.

Наявність масивної кальцифікації КМК у чоловіків віком 50-69 років із поєднаною кальцифікацією АК та КМК додатково достовірно підвищувала ВШ наявності АС, але у старших чоловіків і у жіночих групах достовірного впливу виявлено не було.

Було проаналізовано фактори, асоційовані з наявністю кальцифікації КМК та масивної кальцифікації КМК, у пацієнтів із кальцифікацією АК.

Наявність кальцифікації КМК асоціювалась із жіночою статтю ($\varphi = 0{,}161$, $p < 0{,}001$). Як у чоловіків, так і у жінок, наявність кальцифікації КМК асоціювалась із віком ($r_{pb} = 0{,}116$, $p < 0{,}05$ у чоловіків та $r_{pb} = 0{,}121$, $p < 0{,}05$ у жінок), на відміну від наявності масивної кальцифікації КМК. Також наявність кальцифікації КМК асоціювалась із ступенем кальцифікації АК у пацієнтів обох статей ($r_{rb} = 0{,}199$, $p < 0{,}001$ у чоловіків та $r_{rb} = 0{,}261$, $p < 0{,}001$ у жінок). Чоловіки мали асоціативний зв’язок наявності кальцифікації КМК із зниженням рШКФ ($r_{pb} = (-0{,}136)$, $p < 0{,}001$; при рШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2 ВШ = 1,85 (1,17; 2,94)), тоді

як жінки – із наявністю ЦД 2 типу ($\varphi = 0{,}126$, $p < 0{,}01$; ВШ = 1,82 (1,11; 2,99)). Жінки мали асоціативний зв'язок наявності кальцифікації КМК із індексом міцності кісткової тканини ($r_{pb} = (-0{,}385)$, $p < 0{,}05$; при наявності остеопорозу (індекс міцності кісткової тканини менше 68 %) ВШ = 4,08 (1,03; 16,23), тоді як у чоловіків спостерігали лише тенденцію ($r_{pb} = (-0{,}136)$, $p > 0{,}05$).

Наявність масивної кальцифікації КМК як у чоловіків, так і у жінок асоціювалась із збільшенням ІМТ ($r_{pb} = 0{,}160$, $p < 0{,}001$ у чоловіків та $r_{pb} = 0{,}109$, $p < 0{,}05$ у жінок) і із зниженням рівня фетуїну А ($r_{pb} = (-0{,}293)$, $p < 0{,}05$ у чоловіків та $r_{pb} = (-0{,}368)$, $p < 0{,}05$ у жінок), у чоловіків – із рівнем ЗХС (на межі статистичної значимості, $r_{pb} = 0{,}307$, $p \geq 0{,}05$), у жінок – із зниженням рівня рШКФ ($r_{pb} = (-0{,}150)$, $p < 0{,}01$). Асоціацію наявності масивної кальцифікації КМК із ступенем кальцифікації АК спостерігали лише у чоловіків ($r_{rb} = 0{,}157$, $p < 0{,}001$).

Отже, в групах із кальцифікацією АК незалежно від статі частіше реєстрували АР та була важчою МР; ТР частіше реєстрували в групах без кальцифікації, як у чоловіків, так і у жінок. Жінки із кальцифікацією АК мали достовірно більші показники пікової швидкості крові та градієнту тиску на АК як порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками без кальцифікації в обох аналізованих вікових групах (молодші ніж 70 років та 70 років і старші). Середній вік в групах з II ступенем кальцифікації АК був незалежно від статі достовірно вищим порівняно з групами з I ступенем кальцифікації і практично не відрізнявся між групами з II і III ступенем, що дозволяє припустити різну швидкість прогресування на початкових стадіях та на стадії вираженої кальцифікації.

Наявність та важкість АР незалежно від статі корелювала з віком, ступенем кальцифікації АК, наявністю АС та його важкістю, наявністю супутньої кальцифікації КМК та масивної кальцифікації КМК, важкістю СН, легеневою гіпертензією та ЕГ ЛШ. Також у чоловіків наявність та важкість АР асоціювались із зниженням рШКФ та підвищенням рівня СК.

Групи з наявністю супутньої кальцифікації КМК мали достовірно більший ступінь кальцифікації АК (незалежно від статі) та більшу частоту реєстрації порушення функції АК (жінки – достовірно). У чоловіків наявність супутньої кальцифікації КМК достовірно збільшувала ВШ наявності АС лише у віковій категорії 50-69 років, тоді як у жінок вплив прослідковували в обох досліджуваних вікових категоріях. При оцінці додаткового впливу наявності масивної кальцифікації КМК на наявність АС у пацієнтів з поєднаним ураженням АК та КАК було виявлено, що достовірне підвищення ВШ наявності АС мало місце лише в групі чоловіків віком 50-69 років, але у старших чоловіків і у жіночих групах достовірного впливу виявлено не було. Частота реєстрації МР була достовірно більшою в групах з поєднаним ураженням клапанів.

4.3 Аналіз особливостей структурно-функціонального стану міокарда залежно від наявності кальцифікації аортального клапана, супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана, наявності стенозу аортального клапана та статі

Зважаючи на вплив наявності ІМ на ремоделювання міокарда, для аналізу впливу наявності кальцифікації АК та типу ураження клапанів на особливості структурно-функціонального стану міокарда аналіз проводили *в групах без ознак стенозування АК та виключивши пацієнтів з гострим ІМ та ІМ в анамнезі.*

Результати аналізу показників структурно-функціонального стану серця залежно від наявності кальцифікації АК подано в таблиці В.4.11 в додатку. Індекс ЛП (ІЛП) мав тенденцію до більших значень в групах із наявністю кальцифікації АК, і був більшим у жінок порівняно з чоловіками (в групах із кальцифікацією АК – достовірно). Систолічний тиск в ЛА у чоловіків не відрізнявся залежно від наявності кальцифікації АК, і був достовірно вищим у жінок без кальцифікації порівняно з жінками із кальцифікацією АК. Групи з кальцифікацією АК не відрізнялись залежно від статі, в групах без кальцифікації жінки мали тенденцію до більших значень $P_{сист}$ЛА порівняно з чоловіками. Індекс розміру ПШ (ІПШ) у

групах чоловіків не відрізнявся залежно від наявності кальцифікації АК, у групах жінок був достовірно більшим в групі без кальцифікації. У групах із кальцифікацією АК чоловіки мали більший порівняно з жінками ІПШ, тоді як у групах без кальцифікації, навпаки, жінки мали тенденцію до більших значень ІПШ. Індекс КДР (ІКДР) достовірно не відрізнявся залежно від статі та наявності кальцифікації АК, індекс КСР (ІКСР) був меншим у групах із кальцифікацією АК порівняно з групами без кальцфікації (у жінок достовірно), і в групах з кальцифікацією АК у жінок мав тенденцію до менших значень порівняно з чоловіками. Відповідно ФВ була більшою в групах із кальцифікацією АК порівняно з групами без кальцифікації (у жінок достовірно), і в групах із кальцифікацією АК у жінок була більшою порівняно з чоловіками. Але при цьому ФС середнього шару міокарда, як більш чутливий показник систолічної дисфункції в умовах концентричної гіпертрофії, навпаки, мав тенденцію до реєстрації більш низьких значень в групах з кальцифікацією АК. Відносна товщина міокарда була достовірно більшою в групах із кальцифікацією АК, як у чоловіків, так і у жінок, і була більшою в групах жінок порівняно з чоловіками (в групах з кальцифікацією АК достовірно). В групах чоловіків пацієнти із кальцифікацією АК мали достовірно більший ІММЛШ, жінки з кальцифікацією АК мали тенденцію до більших значень ІММЛШ порівняно з жінками без кальцифікації.

Розподіл типів ремоделювання ЛШ залежно від наявності кальцифікації АК та статі подано на рис. 4.13. В групах із кальцифікацією АК частка пацієнтів із НГ ЛШ була достовірно меншою, а з КГ ЛШ – достовірно більшою, як у чоловіків, так і у жінок. Групи жінок мали більшу порівняно з чоловіками частку КГ і меншу – НГ, як в групах із кальцифікацією АК, так і в групах без кальцифікації. В групах із кальцифікацією АК чоловіки мали більші порівняно з жінками частки КР та ексцентричної гіпертрофії ЕГ.

В подальшому аналізували показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з кальцифікацією АК (без ознак АС і без гострого ІМ та ІМ в

анамнезі) залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК та статі (таблиця В.4.12 в додатку).

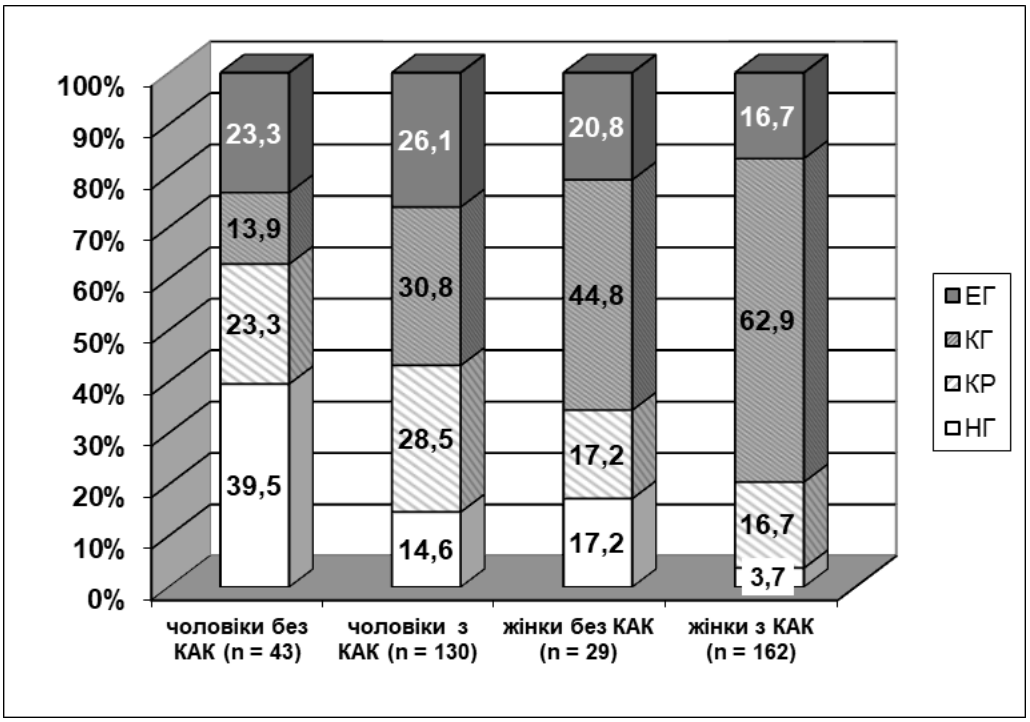


Рисунок 4.13 – Типи ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі залежно від наявності кальцифікації аортального клапана (без ознак стенозування аортального клапана) та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана;

2. Таблиця достовірності відмінностей між групами

	1-2	3-4	1-3	2-4
НГ	< 0,001	0,004	0,044	< 0,001
КР	0,506	0,939	0,538	0,016
КГ	0,031	0,066	0,004	< 0,001
ЕГ	0,705	0,598	0,797	0,048

Групи: 1- чоловіки без КАК, 2 – чоловіки з КАК, 3 – жінки без КАК, 4 – жінки з КАК.

У групах із поєднаною кальцифікацією АК та КМК реєстрували більші значення ІЛП (у чоловіків достовірно). У групах із ізольованою кальцифікацією АК жінки мали більші значення ІЛП порівняно з чоловіками. У групах чоловіків

пацієнти з наявністю супутньої кальцифікації КМК мали більші значення $P_{сист}$ЛА та ІПШ (достовірно) порівняно з чоловіками з ізольованою кальцифікацією АК, тоді як у групах жінок ці показники були співставними. У групах із поєднаною кальцифікацією клапанів ІПШ у чоловіків був достовірно більшим порівняно із жінками. Розміри ЛШ також практично не відрізнялись у жінок залежно від типу ураження клапанів, в той час як у чоловіків в групі з поєднаною кальцифікацією АК та КМК індекси КДР та КСР були достовірно більшими як порівняно з чоловіками з ізольованою кальцифікацією АК, так і порівняно із жінками з поєднаним ураженням клапанів.

Фракція викиду та ФС середнього шару міокарда також не відрізнялись у групах жінок залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК, і були меншими у групі чоловіків із наявністю поєднаного ураження клапанів порівняно із чоловіками з ізольованою кальцифікацією АК та з жінками з поєднаною кальцифікацією. Відносна товщина міокарда достовірно не відрізнялась між групами залежно від типу ураження клапанів (у чоловіків була лише тенденція до менших значень за наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК). Жінки мали достовірно більші значення ВТМ порівняно із чоловіками при обох типах ураження клапанів. За показником ІММЛШ групи жінок не відрізнялись між собою, у групі чоловіків із наявністю поєднаного ураження клапанів ІММЛШ був достовірно більшим як порівняно із чоловіками з ізольованою кальцифікацією АК, так і з жінками з поєднаною кальцифікацією АК та КМК.

Розподіл типів ремоделювання ЛШ залежно від наявності супутнього ураження КМК та статі подано на рис. 4.14. У групах чоловіків пацієнти із наявністю поєднаної кальцифікації мали достовірно більшу частку ЕГ і тенденцію до менших часток НГ та КР. У групах жінок принципових відмінностей залежно від типу ураження клапанів не було, відмічали лише тенденцію до більшої частки КГ та менших – НГ та ЕГ – при поєднаній кальцифікації клапанів. Незалежно від типу ураження клапанів, групи жінок мали менші частки НГ, КР та ЕГ та більші частки КГ порівняно з групами чоловіків.

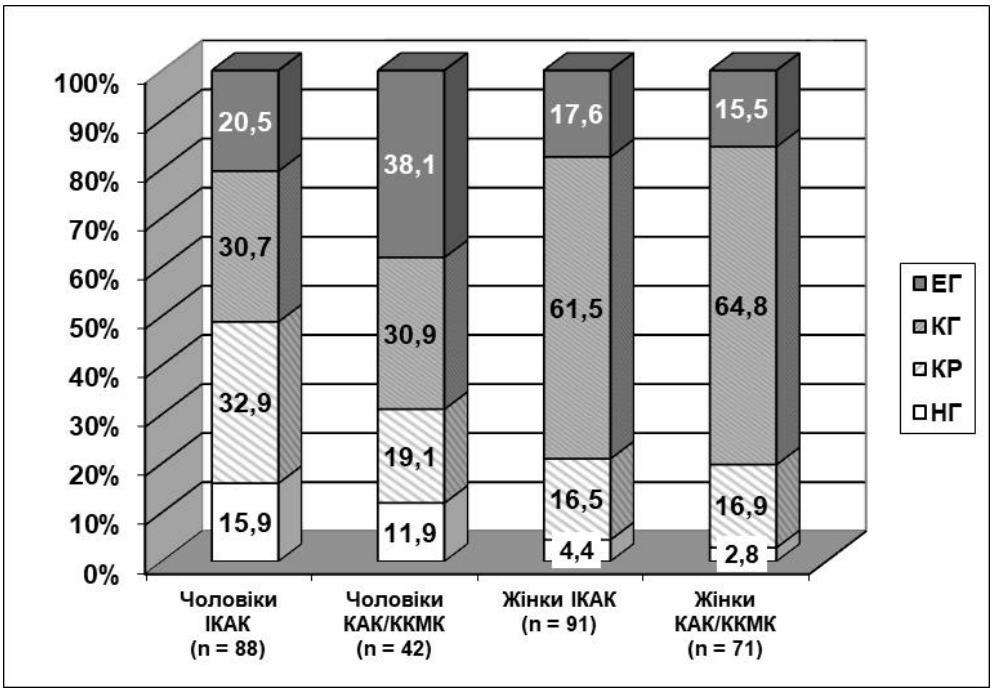


Рисунок 4.14 – Типи ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана (без ознак стенозування аортального клапана) без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Примітки:

1. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана;

2. Таблиця достовірності відмінностей між групами

	1-2	3-4	1-3	2-4
НГ	0,546	0,598	0,011	< 0,001
КР	0,100	0,943	0,011	0,773
КГ	0,975	0,671	< 0,001	< 0,001
ЕГ	0,032	0,723	0,624	0,007

Групи: 1- чоловіки з ІКАК, 2 – чоловіки з КАК/ККМК, 3 – жінки з ІКАК, 4 – жінки з КАК/ККМК.

В подальшому аналізували показники структурно-функціонального стану міокарда залежно від наявності АС (як і при попередньому аналізі, виключивши пацієнтів із гострим ІМ та ІМ в анамнезі). За наявності АС показники закономірно відрізнялися від групи з «нестенозованою» кальцифікацією АК (табл. В.4.13 в

додатку). Як у чоловіків, так і у жінок в групах із АС достовірно більшими порівняно з групами з кальцифікацією АК без АС були ІЛП, $P_{сист}$ЛА, ІПШ, ІКДР та ІКСР ЛШ. У групах із АС чоловіки мали достовірно більші порівняно з жінками показники ІПШ, $P_{сист}$ЛА та ІКСР. ФВ ЛШ достовірно відрізнялась лише у чоловіків, ФС середнього шару міокарда була достовірно меншою в групах з АС як у чоловіків, так і у жінок, але в групах чоловіків різниця залежно від наявності АС була суттєвішою порівняно з групами жінок. У групах із АС, відповідно, ФВ та ФС середнього шару міокарда були достовірно меншими у чоловіків порівняно із жінками. Слід враховувати, що чоловіки із АС мали достовірно більші порівняно з жінками з АС показники швидкості току крові та градієнта тиску на АК. Показники ВТМ були закономірно більшими у групах із АС, і достовірно більшими у жінок порівняно з чоловіками. Показники ІММЛШ були більшими у групах із АС, чоловіки мали достовірно більші порівняно з жінками значення.

Розподіл типів ремоделювання ЛШ залежно від наявності АС та статі подано на рис. 4.15. У групах із АС порівняно з групами без АС достовірно більшими були частки пацієнтів з КГ і меншими – частки пацієнтів з НГ та КР. На відміну від жінок, у чоловіків із АС достовірно більшою, порівняно із групою без АС, була частка пацієнтів із ЕГ (жінки не мали достовірних відмінностей). Незалежно від наявності АС, жінки мали достовірно більші частки пацієнтів із КГ та менші – із ЕГ порівняно з чоловіками.

Було проаналізовано показники структурно-функціонального стану міокарда у групах із аортальним стенозом залежно від типу ураження клапанів та статі (таблиця В.4.14 в додатку). Групи із поєднаним ураженням клапанів мали більші значення ІЛП (жінки достовірно), і тенденцію до більших значень $P_{сист}$ЛА, ФС середнього шару міокарду, ВТМ та у жінок – ІММЛШ. У цих же групах реєстрували більші показники швидкості току на АК та систолічного градієнта на АК, як у чоловіків, так і у жінок. При порівнянні чоловіків і жінок групи із поєднаним ураженням клапанів практично не відрізнялись за показниками розмірів камер серця та ІММЛШ, тоді як при ізольованому ураженні АК чоловіки мали більші порівняно з жінками ІЛП, ІПШ, ІКДР, ІКСР та ІММЛШ.

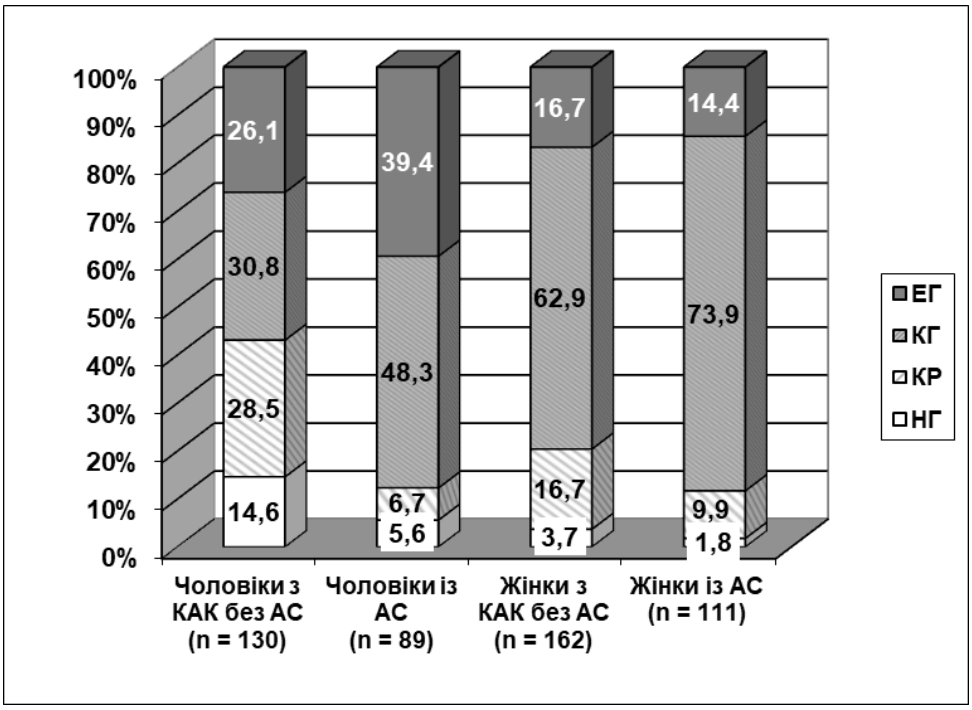


Рисунок 4.15 – Типи ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапану без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі залежно від наявності аортального стенозу та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапану, АС – аортальний стеноз;

2. Таблиця достовірності відмінностей між групами

	1-2	3-4	1-3	2-4
НГ	0,036	0,360	<0,001	0,145
КР	<0,001	0,113	0,016	0,425
КГ	0,009	0,059	<0,001	<0,001
ЕГ	0,039	0,616	0,048	<0,001

Групи: 1- чоловіки з КАК без АС, 2 – чоловіки з АС, 3 – жінки з КАК без АС, 4 – жінки з АС.

У чоловіків ФВ та ФС середнього шару міокарда ЛШ була достовірно меншою порівняно з жінками при обох типах ураження клапанів. У жінок порівняно з чоловіками достовірно більшим був ВТМ, з більш вираженою різницею в групах з ізольованою кальцифікацією АК.

Розподіл типів ремоделювання ЛШ в групах із АС залежно від типу ураження клапанів та статі подано на рис. 4.16.

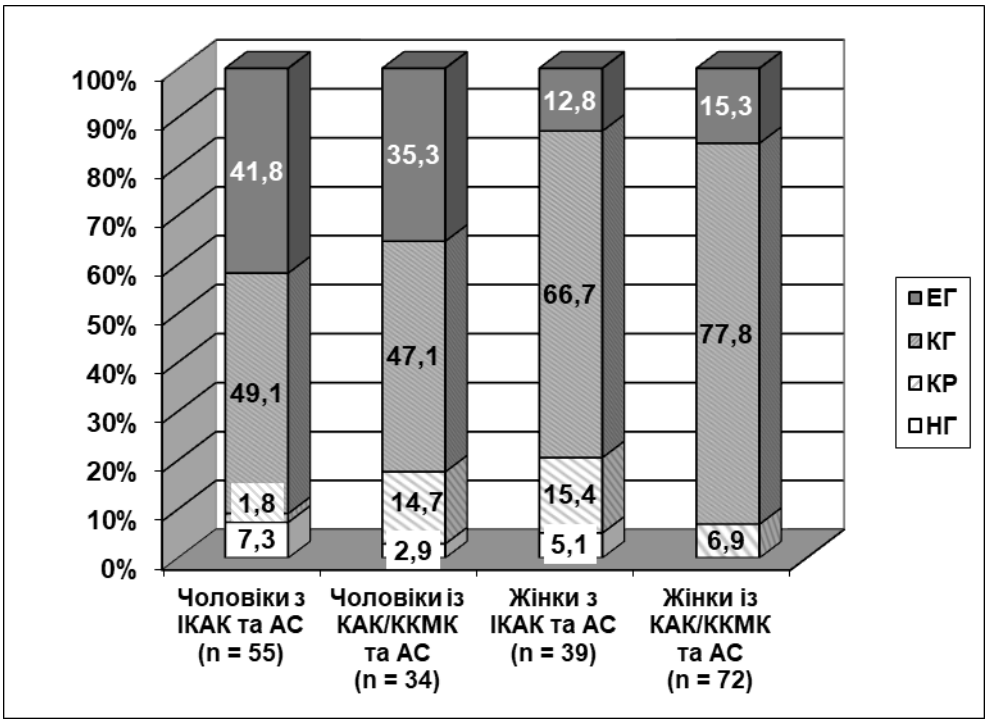


Рисунок 4.16 – Типи ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із спричиненим кальцифікацією аортальним стенозом без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі залежно від типу ураження клапанів та статі

Примітки:

1. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана, АС – аортальний стеноз;

2. Таблиця достовірності відмінностей між групами

	1-2	3-4	1-3	2-4
НГ	0,389	0,053	0,675	0,144
КР	0,018	0,155	0,014	0,202
КГ	0,852	0,203	0,091	0,002
ЕГ	0,540	0,725	0,003	0,019

Групи: 1- чоловіки з ІКАК та АС, 2 – чоловіки з КАК/ККМК та АС, 3 – жінки з КАК та АС, 4 – жінки з КАК/ККМК та АС.

У жінок із АС при поєднаній кальцифікації клапанів спостерігали тенденцію до більшої частки КГ порівняно із жінками з ізольованою кальцифікацією АК. При порівнянні чоловіків та жінок групи жінок мали більші частки КГ і менші – ЕГ порівняно з групами чоловіків.

Отже, при порівнянні груп пацієнтів залежно від наявності кальцифікації АК (без гострого ІМ та ІМ в анамнезі та без ознак стенозування АК) як чоловіки, так і жінки із кальцифікацією АК мали достовірно більші порівняно з пацієнтами без кальцифікації ІММЛШ, ВТМ та частку пацієнтів з КГ і достовірно меншу частку пацієнтів з НГ. В усіх групах, незалежно від наявності кальцифікації АК, типу ураження клапанів та наявності АС жінки мали більші порівняно з чоловіками значення ВТМ та більшу частку КГ.

Резюме. Були виявлені відмінності в поширеності ІХС, особливостях перебігу та важкості коронарного атеросклерозу у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності АС. Пацієнти із спричиненим кальцифікацією АС незалежно від статі мали значимо нижчу частоту реєстрації ІХС, поширеність ураження коронарного русла та ІВАКС порівняно з пацієнтами з кальцифікацією АК без АС. Частота реєстрації ІХС та важкість ураження коронарного русла залежали від ступеня важкості АС – групи з більш важким АС мали меншу частоту реєстрації ІХС та менший ІВАКС, як чоловіки, так і жінки.

Пацієнти з кальцифікацією АК без АС при порівнянні з пацієнтами без кальцифікації мали більш важкий перебіг ІХС. При співставній частоті реєстрації ІХС чоловіки з «нестенозованою» кальцифікацією АК мали більшу частоту реєстрації ІМ порівняно з групою без кальцифікації. Важкість атеросклеротичного ураження (ІВАКС) була більшою в групі з кальцифікацією АК без АС порівняно з групою без кальцифікації.

При проведенні множинного лінійного регресійного аналізу були виявлені гендерні відмінності чинників, що впливали на важкість коронарного атеросклерозу. У чоловіків такими були вік, рівень ЗХС, наявність кальцифікації

АК та відсутність АС; у жінок – наявність поєднаної кальцифікації АК та КМК, ЦД, зниження рівня рШКФ та відсутність АС.

В групах із кальцифікацією АК незалежно від статі частіше реєстрували АР та була важчою МР. Наявність та важкість АР незалежно від статі корелювала з віком, ступенем кальцифікації АК, наявністю АС та його важкістю, наявністю супутньої кальцифікації КМК та масивної кальцифікації КМК, із важкістю СН, легеневою гіпертензією та ЕГ ЛШ.

Жінки із кальцифікацією АК мали достовірно більші показники пікової швидкості крові та градієнту тиску на АК як порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками без кальцифікації в обох аналізованих вікових групах (молодші ніж 70 років та 70 років і старші). Середній вік в групах з II ступенем кальцифікації АК був незалежно від статі достовірно вищим порівняно з групами з I ступенем кальцифікації і практично не відрізнявся між групами з II і III ступенем, що дозволяє припустити різну швидкість прогресування на початкових стадіях та на стадії вираженої кальцифікації. Жінки мали практично співставні показники швидкості току крові на АК в групах з I та II ступенями кальцифікації і достовірно вищі показники в групах з III ступенем кальцифікації порівняно з II ступенем. В групах з I ступенем кальцифікації жінки мали достовірно вищі показники швидкості току крові на АК порівняно з чоловіками. Ці дані дають можливість припустити наявність гендерних особливостей формування та прогресування АС (більше значення фіброзу АК у жінок, тоді як у чоловіків більше значення має вірогідно ступінь кальцифікації).

Наявність кальцифікації КМК асоціювалась із жіночою статтю і, незалежно від статі – із віком. Чоловіки мали асоціативний зв’язок наявності кальцифікації КМК із зниженням рШКФ, тоді як жінки – із наявністю ЦД 2 типу та наявністю остеопорозу. Наявність масивної кальцифікації КМК асоціювалась із збільшенням ІМТ та із зниженням рівня фетуїну А, а у жінок ще із зниженням рівня рШКФ. Групи з наявністю супутньої кальцифікації КМК мали достовірно більший ступінь кальцифікації АК та більшу частоту реєстрації порушення функції АК. У чоловіків наявність супутньої кальцифікації КМК достовірно збільшувала ВШ

наявності АС у віковій категорії 50-69 років, у жінок вплив прослідковували незалежно від віку. При оцінці додаткового впливу наявності масивної кальцифікації КМК на наявність АС у пацієнтів з поєднаним ураженням АК та КАК було виявлено, що достовірне підвищення ВШ наявності АС мало місце лише в групі чоловіків віком 50-69 років. Частота реєстрації МР була достовірно більшою в групах з поєднаним ураженням клапанів.

Пацієнти із кальцифікацією АК мали достовірно більші порівняно з пацієнтами без кальцифікації ІММЛШ, ВТМ та частку пацієнтів з КГ і достовірно меншу частку пацієнтів з НГ.

В групах без АС чоловіки за наявності супутньої кальцифікації КМК мали більші значення ІПШ, ІКДР та ІКСР, більший ІММЛШ та менші ФВ та ФС середнього шару міокарда та достовірно більшу частку ЕГ. В групах із АС чоловіки з АС мали більші, порівняно з жінками із АС, показники швидкості току крові та градієнта тиску на АК і більшу частку пацієнтів з ЕГ. ФВ та ФС середнього шару міокарда ЛШ в цих групах у чоловіків була достовірно меншою порівняно з жінками при обох типах ураження клапанів. В усіх групах, незалежно від наявності кальцифікації АК, типу ураження клапанів та наявності АС жінки мали більші порівняно з чоловіками значення ВТМ та більшу частку КГ.

Основні положення розділу висвітлені у статтях [2, 83, 84], апробовані на наукових форумах [1, 5, 25].

РОЗДІЛ 5
ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СТЕНОЗУ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

З метою оцінки наявності особливостей змін біохімічних показників та показників стану кісткової тканини, асоційованих з наявністю АС у пацієнтів із кальцифікацією АК, порівнювали групи пацієнтів з верифікованою кальцифікацією АК без ознак стенозування АК та з наявністю АС (3-й етап дослідження, характеристику груп пацієнтів подано в розділі 2.1).

Аналізували показники ліпідного спектру крові пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності АС та статі (табл. В.5.1 в додатку). Переважна більшість пацієнтів мала проатерогенні зміни ліпідного профілю – підвищений рівень ХС ЛПНЩ і знижений рівень ХС ЛПВЩ. У групах жінок рівень ЗХС був вищим у групі з АС порівняно з групою без АС, групи чоловіків не мали достовірних відмінностей. Жінки мали вищий рівень ЗХС порівняно з чоловіками. Рівень ХС ЛПНЩ був вищим у жінок порівняно з чоловіками (в групі без АС - достовірно). Як у чоловіків, так і у жінок із АС рівні ХС ЛПНЩ були нижчими, а ХС ЛПВЩ – вищими порівняно з групами без АС. Аналогічні тенденції мали зміни рівнів аполіпопротеїнів, і співвідношення апоВ/апоА було нижчим у групах із наявністю АС порівняно з групами без АС. Натомість рівень ТГ був вищим у групах із АС порівняно з пацієнтами без АС (у групах жінок - достовірно). Жінки мали вищі рівні ТГ порівняно з чоловіками. Індекс атерогенності не відрізнявся достовірно між групами, хоча жінки мали дещо вищий порівняно з чоловіками ІА, і в групах без АС ІА мав тенденцію до більших значень порівняно з групами з АС.

Результати дослідження рівня ЛП (а) залежно від наявності АС та статі подано на рис 5.1. Рівень ЛП (а) був достовірно більшим у групі чоловіків з АС порівняно з чоловіками без АС і не відрізнявся достовірно в групах жінок. У групах без АС жінки мали вищий рівень ЛП (а) порівняно з чоловіками, тоді як в групах з АС, навпаки, нижчий.

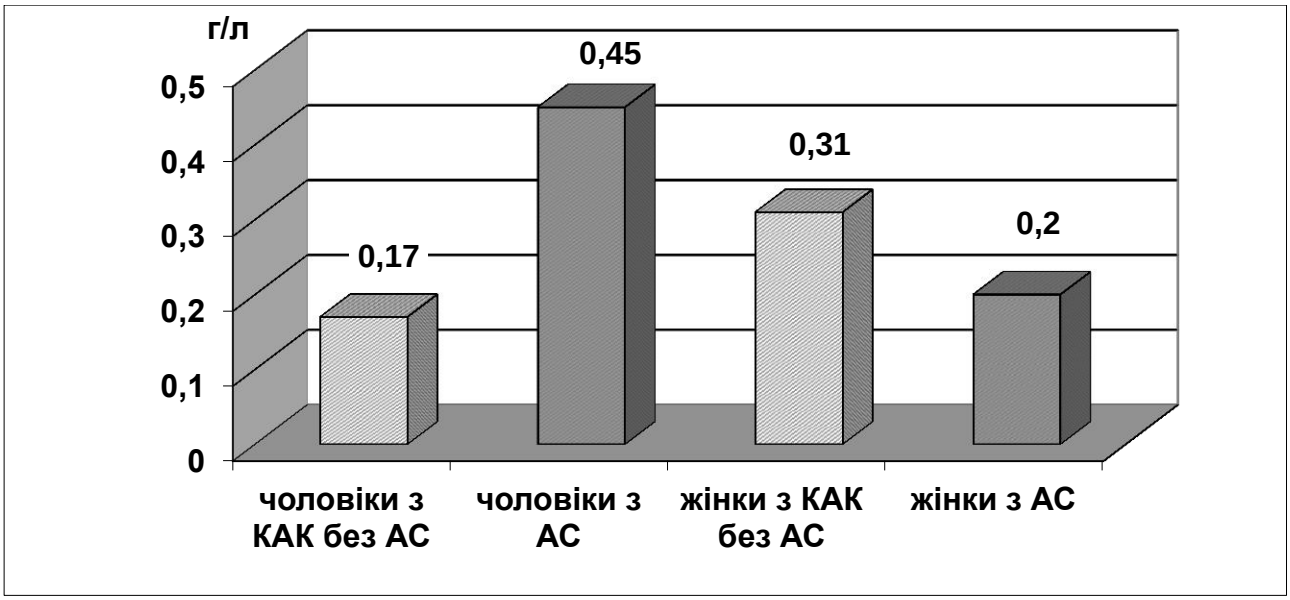


Рисунок 5.1 – Рівні ліпопротеїну (а) у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз;

2. Достовірність відмінностей між групами (розраховано з використанням критерію Манна-Уітні)

	1-2	3-4	1-3	2-4
Достовірність різниці, p	< 0,001	0,071	0,029	< 0,001

Групи: 1 - чоловіки з КАК без АС (n = 30), 2 - чоловіки з КАК з АС (n = 30), 3 - жінки з КАК без АС (n = 34), 4 - жінки з КАК з АС (n = 30)

При проведенні кореляційного аналізу в групі чоловіків було виявлено асоціативний зв’язок рівня ЛП (а) з наявністю ІХС (r_{pb} = 0,280, p < 0,05), АС (r_{pb} = 0,487, p < 0,001) та позитивний кореляційний зв’язок з рівнями ЗХС (r_s = 0,225, p = 0,084), ХС ЛПНЩ (r_s = 0,359, p = 0,005), СРП (r_s = 0,364, p = 0,004) та СК (r_s = 0,327, p = 0,011). При цьому не було виявлено зв’язку рівня ЛП (а) з віком, ЦД. В групі жінок не було виявлено зв’язків ЛП (а) з віком, наявністю ІХС, ЦД, АС, СРП (було отримано дані про кореляцію рівня ЛП (а) та ЗХС (r_s = 0,107, p = 0,396) і ХС ЛПНЩ (r_s = 0,189, p = 0,135), однак показники не досягали рівня статистичної значимості).

Особливості рівнів СРП залежно від статі та наявності АС подано на рис. 5.2. Рівень СРП був достовірно вищим в групах з АС порівняно з групами без АС, як у чоловіків, так і у жінок. Жінки мали дещо вищий порівняно з чоловіками рівень СРП (в групах із кальцифікацією АК без АС – достовірно).

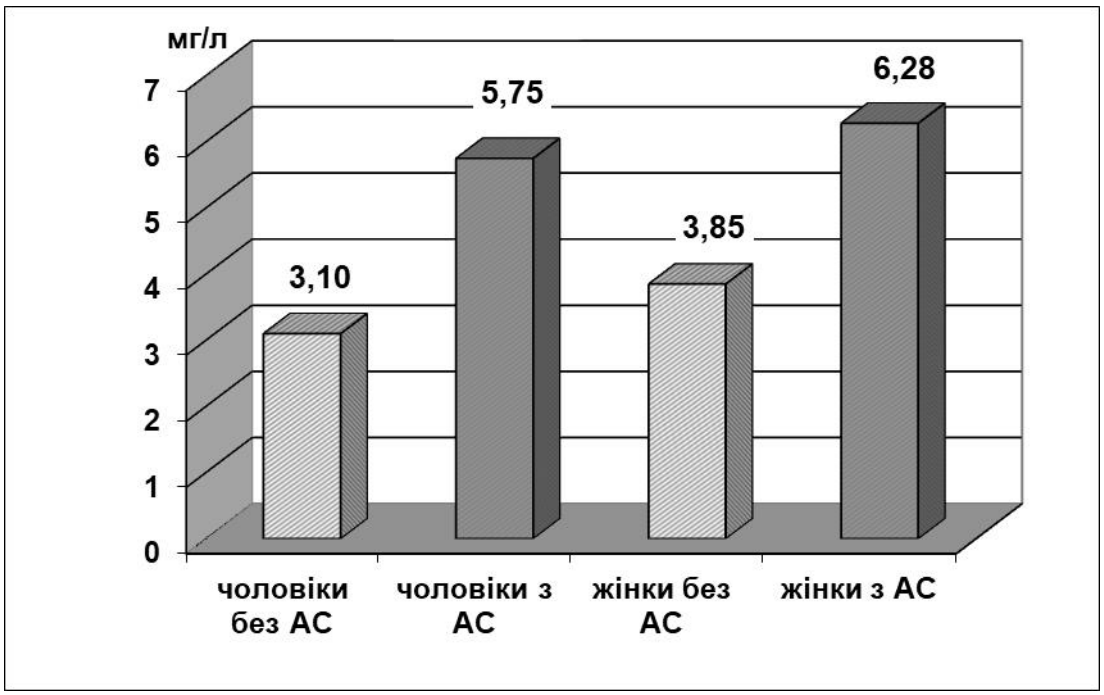


Рисунок 5.2 – Рівні С-реактивного протеїну у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз;

2.Достовірність відмінностей між групами (розраховано з використанням критерію Манна-Уітні)

	1-2	3-4	1-3	2-4
Достовірність різниці, p	< 0,001	< 0,001	0,022	0,280

Групи: 1- чоловіки з КАК без АС (n = 30), 2 - чоловіки з КАК з АС (n = 30), 3 - жінки з КАК без АС (n = 34), 4 - жінки з КАК з АС (n = 30).

Особливості рівнів сечової кислоти залежно від статі та наявності АС подано на рис. 5.3. Як у чоловіків, так і у жінок, групи з АС мали достовірно вищий рівень СК. При цьому зміни рівнів рШКФ виглядали наступним чином -

рівні рШКФ були меншими в групах пацієнтів з наявністю АС (75,3 (58,5; 86,7) проти 79,8 (68,8; 108,0) мл/хв/1,73 $м^2$ у чоловіків, p = 0,109, та 57,4 (46,3; 70,9) проти 75,4 (50,3; 95,6) мл/хв/1,73 $м^2$ у жінок, p = 0,025) і були нижчими у жінок порівняно з чоловіками як в групах без АС, так і при наявності АС (p > 0,021).

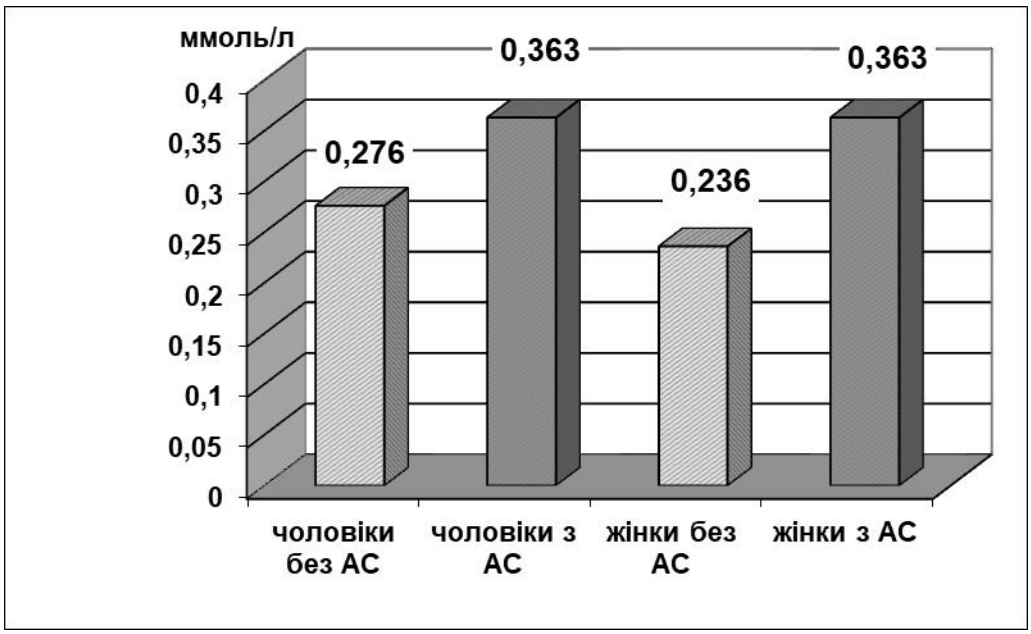


Рисунок 5.3 – Рівні сечової кислоти у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз

2. Достовірність відмінностей між групами (розраховано з використанням критерію Манна-Уітні)

	1-2	3-4	1-3	2-4
Достовірність різниці, p	0,001	< 0,001	0,130	0,877

Групи: 1 - чоловіки з КАК без АС (n = 30), 2 - чоловіки з КАК з АС (n = 30), 3 - жінки з КАК без АС (n = 34), 4 - жінки з КАК з АС (n = 30).

Результати дослідження мінеральної щільності кісткової тканини подано в таблиці 5.1. Жінки мали більшу порівняно з чоловіками частоту реєстрації випадків зниження МЩКТ (в підгрупах без АС достовірно), і достовірно менший індекс міцності кісткової тканини. Не було виявлено достовірних відмінностей

частоти реєстрації випадків із зниженою МЩКТ та індексу міцності кісткової тканини залежно від наявності АС (ні у чоловіків, ні у жінок).

Таблиця 5.1 – Особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Показники	Чоловіки без АС, n = 30	Чоловіки з АС, n = 30	Жінки без АС, n = 34	Жінки з АС, n = 30	Достовірність відмінностей між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Обстежено на остеопороз, n	21	23	22	22				
Кількість осіб із зниженою МЩКТ, в т. ч.:	12 (57,1)	14 (60,9)	20 (90,9)	17 (77,3)	0,802	0,216	0,011	0,235
з остеопенією, n (%)	5 (23,8)	8 (34,9)	9 (40,9)	8 (36,4)	0,426	0,757	0,232	0,912
з остеопорозом, n (%)	7 (33,3)	6 (26,0)	11 (50,0)	9 (40,9)	0,599	0,545	0,268	0,292
Індекс міцності кісткової тканини, %	84,0 (67,0; 91,0)	87,0 (68,0; 90,0)	70,0 (61,0; 78,0)	72,5 (61,0; 87,0)	0,972	0,474	0,012	0,075

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз, МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні та критерію χ^2.

Результати аналізу лабораторних показників, що характеризують стан кісткової тканини, подано в таблиці 5.2. Рівні загального та іонізованого кальцію не мали достовірних відмінностей при порівнянні залежно від наявності АС та статі. У більшості пацієнтів рівень іонізованого кальцію був на нижній межі референтних значень.

Таблиця 5.2 - Аналіз біохімічних показників, що характеризують стан кісткової тканини у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Показники	Чоловіки без АС, n = 30	Чоловіки з АС, n = 30	Жінки без АС, n = 34	Жінки з АС, n = 30	Достовірність відмінностей між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
$Ca_{заг}$, ммоль/л	2,32 (2,25; 2,41)	2,37 (2,32; 2,43)	2,38 (2,28; 2,45)	2,42 (2,34; 2,44)	0,085	0,229	0,258	0,214
$Ca_{іоніз}$, ммоль/л	1,16 (1,14; 1,18)	1,17 (1,15; 1,20)	1,18 (1,15; 1,21)	1,18 (1,16; 1,19)	0,290	0,979	0,307	0,994
ЛФ, U/л	51,2 (47,7; 60,0)	53,5 (47,9; 66,8)	58,6 (49,6; 69,6)	64,3 (56,9; 73,5)	0,540	0,319	0,146	0,071
ДПІД, Пірид нмоль/ креатинін ммоль	4,7 (3,9; 6,3)	8,1 (7,2; 9,9)	8,1 (6,1; 10,9)	10,3 (8,6; 14,3)	< 0,001	0,006	< 0,001	0,002

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз, $Ca_{заг}$ – загальний кальцій, $Ca_{іоніз}$ – іонізований кальцій, ЛФ – лужна фосфатаза, ДПІД – дезоксипіридинолін;
2. Достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

Рівень ЛФ був дещо вищим в групах з АС, хоча й недостовірно, як у чоловіків, так і у жінок.

Рівень дезоксипіридиноліну був достовірно вищим у жінок порівняно з чоловіками в обох групах, і був достовірно вищим при наявності АС як у чоловіків, так і у жінок. Кореляційний аналіз виявив зв’язок рівня ДПІД як із індексом міцності кісткової тканини, так і з наявністю АС (r_s = (-0,547), p < 0,001 у чоловіків та r_s = (-0,486), p < 0,001 у жінок для індексу міцності кісткової тканини; r_{pb} = 0,681, p < 0,0001 у чоловіків та r_{pb} = 0,345, p < 0,01 у жінок для АС).

Результати аналізу рівнів загального та вільного оксипроліну – одного з показників обміну колагену – подано в таблиці 5.3. Рівні загального і вільного оксипроліну в групах пацієнтів з АС були достовірно вищими порівняно з групами без АС як у чоловіків, так і у жінок. Кореляційний аналіз виявив асоціацію рівнів загального та вільного оксипроліну з наявністю АС ($r_{pb} = 0,447$, $p < 0,001$ і $r_{pb} = 0,364$, $p < 0,01$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,350$, $p < 0,01$ і $r_{pb} = 0,436$, $p < 0,001$ у жінок відповідно).

Таблиця 5.3 – Аналіз рівнів оксипроліну у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Показники	Чоловіки без АС, n = 30	Чоловіки з АС, n = 30	Жінки без АС, n = 34	Жінки з АС, n = 30	Достовірність відмінностей між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Оксипролін загальний, мкмоль/л	23,4 (20,9; 26,5)	29,6 (25,8; 35,8)	23,1 (20,4; 25,6)	25,3 (23,4; 27,8)	0,001	0,005	0,451	0,014
Оксипролін вільний, мкмоль/л	12,6 (11,2; 15,3)	15,3 (13,1; 18,9)	12,1 (10,4; 13,6)	13,9 (12,9; 15,0)	0,005	0,001	0,146	0,057

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз;
2. Достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

Рівні фетуїну А, потенційного циркулюючого інгібітора ектопічної кальцифікації, подано в таблиці 5.4. Рівні фетуїну А були нижчими в групах жінок порівняно з чоловіками, і мали тенденцію до більш низьких значень в групах з наявністю АС.

Таблиця 5.4 – Аналіз рівнів фетуїну А у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Показники	Чоловіки без АС, n = 30	Чоловіки з АС, n = 30	Жінки без АС, n = 34	Жінки з АС, n = 30	Достовірність відмінностей між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Фетуїн А, нг/мл	28,7 (17,8; 31,1)	27,2 (22,2; 29,3)	27,2 (23,4; 29,5)	25,5 (23,8; 29,4)	0,121	0,536	0,427	0,882

Примітки:

1. АС – аортальний стеноз;
2. Достовірність відмінностей розраховували з використанням критерію Манна-Уітні.

Резюме. Чоловіки з кальцифікацією АК при наявності АС мали більш високі порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК без АС рівні ЛП (а), СРП, СК, загального та вільного оксипроліну і ДПІД; жінки з кальцифікацією АК та АС – більш високі порівняно з жінками з кальцифікацією АК без АС рівні ЗХС та ТГ, СРП, СК, загального та вільного оксипроліну та ДПІД. Жінки мали більш низький порівняно з чоловіками індекс міцності кісткової тканини.

Основні положення розділу висвітлені у статті [4].

РОЗДІЛ 6
ГЕНДЕРНО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ЗВ'ЯЗОК З РІЗНИМИ КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ЧИННИКАМИ

Клінічно значимими наслідками кальцифікації АК є виникнення в певному відсотку випадків порушень функції АК, тобто формування гемодинамічно значимого АС та АР, а також виникнення порушень провідності, які можуть потребувати імплантації ШВР.

6.1 Гендерно-вікові особливості порушення функції аортального клапана у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана

Оцінювали фактори, які могли б бути асоційовані з наявністю АС у пацієнтів із кальцифікацією АК. Аналізували дані пацієнтів із кальцифікацією АК, включених до 2-го етапу дослідження (див. розділ 2.1). З 839 пацієнтів із кальцифікацією АК 280 пацієнтів мали ознаки стенозування АК, в т.ч. АС I ступеня – 160 пацієнтів, II ступеня – 49 пацієнтів, III ступеня – 71 пацієнт.

Декілька досліджень, які вивчали вплив різних чинників на прогресування АС, зумовленого кальцифікацією, показали вплив кардіоваскулярних факторів ризику саме на початкових етапах формування АС, тоді як при сформованому АС швидкість прогресування залежала переважно від «клапанних» чинників (чим більш вираженою була кальцифікація клапана, тим більшою була швидкість прогресування). Тому окремо оцінювали зв'язок чинників з наявністю АС початкових ступенів у пацієнтів із кальцифікацією АК, і окремо – із важкістю АС у пацієнтів з наявним стенозом АК.

Для оцінки наявності чинників, асоційованих саме з початком стенозування АК, використовували дані пацієнтів із верифікованою кальцифікацією АК, не включаючи в аналіз пацієнтів з важким АС. Натомість оцінка факторів, асоційованих з наявністю важкого АС, проводилась в групі пацієнтів з ознаками

стенозу АК (280 пацієнтів). Оцінювали наявність асоціативних зв´язків з факторами кардіоваскулярного ризику (вік, тютюнопаління у чоловіків, ІМТ, рівень ЗХС, ШКФ, рівень СК), наявністю супутніх захворювань та станів (АГ, ІХС, ГПМК, ЦД, подагра), а також із особливостями ураження клапанів – ступінь кальцифікації АК, наявність кальцинатів на КМК та наявність масивних кальцинатів на КМК.

Статистично значимі фактори, асоційовані з наявністю початкових ступенів АС, подано в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Фактори, асоційовані з наявністю початкових ступенів аортального стенозу у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана *

Фактори ризику та супутні захворювання і стани	Чоловіки		Жінки	
	КК	p	КК	p
Ступінь кальцифікації АК	r_{rb} = 0,568	< 0,001	r_{rb} = 0,578	< 0,001
Наявність супутньої ККМК	φ = 0,055	> 0,05	φ = 0,196	< 0,01
Вік	r_{pb} = 0,092	> 0,05	r_{pb} = 0,135	< 0,05
Тютюнопаління в анамнезі	φ = 0,253	< 0,001	-	-
Рівень ЗХС	r_{pb} = (-0,121)	< 0,05	r_{pb} = 0,017	> 0,05
Рівень СК	r_{pb} = 0,103	> 0,05	r_{pb} = 0,233	< 0,001
Рівень рШКФ	r_{pb} = (-0,082)	> 0,05	r_{pb} = (-0,129)	< 0,05
Наявність ІХС	φ = (-0,240)	< 0,001	φ = (-0,122)	< 0,01
ІМ в анамнезі	φ = (-0,105)	< 0,05	φ = (-0,151)	< 0,01
ІВАКС (при проведенні АВКГ)	r_{pb} = (-0,205)	< 0,001	r_{pb} = (-0,086)	> 0,05

Примітки:

1. *- в аналіз не включали пацієнтів з важким АС;

2. АК – аортальний клапан, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ЗХС – загальний холестерин, СК – сечова кислота, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин, АВКГ – аортовентрикулокоронарографія;

3. КК – коефіцієнти кореляції: r_{pb} – точково-бісеріальний коефіцієнт кореляції, r_{rb} – рангово-бісеріальний коефіцієнт кореляції, φ – дихотомічний коефіцієнт кореляції, p – достовірність коефіцієнта кореляції.

Як у чоловіків, так і у жінок із кальцифікацією АК наявність початкових ступенів АС була асоційована із ступенем кальцифікації АК, тоді як з наявністю кальцифікації КМК – лише у жінок. У чоловіків констатували наявність лише слабкого асоціативного зв'язку наявності початкових ступенів АС з віком (на межі статистичної значимості), тоді як у жінок – достовірну асоціацію з віком. У чоловіків значимо асоційованим фактором було тютюнопаління в анамнезі. Чоловіки мали зворотній асоціативний зв'язок наявності початкових ступенів АС з рівнем ЗХС та ІВАКС, тоді як у жінок достовірних асоціативних зв'язків з цими факторами не було виявлено. В той же час як у чоловіків, так і у жінок наявність початкових ступенів АС була зворотньо асоційована з наявністю ІХС та ІМ в анамнезі.

У жінок було виявлено асоціативний зв'язок наявності початкових ступенів АС з рівнем СК та із зниженням рівня рШКФ.

В подальшому аналізували чинники, асоційовані з важкістю стенозу (оціненого за піковою швидкістю току крові на АК) у пацієнтів з наявністю АС. Вік, тютюнопаління, рівень ЗХС, СК, рШКФ, ЦД не були асоційовані з важкістю АС ні у чоловіків, ні у жінок ($p > 0,124$). Пікова швидкість кровотоку на АК як у чоловіків, так і у жінок корелювала із ступенем кальцифікації АК ($r_s = 0,359$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_s = 0,292$, $p < 0,001$ у жінок) та була асоційована з наявністю масивної кальцифікації КМК ($r_{pb} = 0,248$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,138$, $p > 0,05$ у жінок). Як чоловіки, так і жінки із АС мали зворотній кореляційний зв'язок пікової швидкості на АК з ІВАКС ($r = (-0,537)$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r = (-0,439)$, $p = 0,022$ у жінок), і лише чоловіки мали зворотній асоціативний зв'язок з наявністю ІХС та ІМ в анамнезі ($r_{pb} = (-0,353)$, $p < 0,001$ для ІХС та $r_{pb} = (-0,313)$, $p < 0,001$ для ІМ в анамнезі).

Таким чином, дані нашого дослідження також виявляли асоціацію наявності метаболічних факторів ризику з наявністю початкових ступенів АС і асоціацію більш вираженої кальцифікації АК та КМК з більшою піковою швидкістю кровотоку на АК у пацієнтів з наявним АС.

В подальшому асоціації виявлених факторів ризику з наявністю початкових ступенів АС було проаналізовано шляхом проведення бінарної логістичної регресії з побудовою моделі оцінки ризику наявності АС у пацієнтів із кальцифікацією АК.

Найбільш вагомий вплив на наявність АС як у чоловіків, так і у жінок мав ступінь кальцифікації АК, інші виявлені значимі показники, асоційовані з наявністю АС (табл. 6.1), були асоційовані із ступенем кальцифікації АК і між собою, і відповідно, не могли бути включені до багатофакторної моделі. Розрахована вірогідність наявності АС при кальцифікації АК I ступеня становила у чоловіків 1,9 % (чутливість моделі – 50,0 %, специфічність – 99,6 %, $p < 0,001$), у жінок – 0,9 % (чутливість моделі – 49,6 %, специфічність – 100,0 %, $p < 0,001$), а при наявності кальцифікації АК III ступеня – у чоловіків 86,7 % і у жінок 92,7 %, тобто, при наявності кальцифікації АК I ступеня наявність АС була малоймовірною, а при кальцифікації АК III ступеня – дуже вірогідною. Тому в подальшому оцінювали вплив описаних вищевиявлених факторів на наявність АС у пацієнтів з кальцифікацією АК II ступеня (виключаючи пацієнтів з важким АС) – окремо кожен фактор, використовуючи метод бінарної логістичної регресії.

У чоловіків із кальцифікацією АК II ступеня (виключаючи пацієнтів з важким АС) на наявність початкових ступенів АС значимо впливали тютюнопаління, наявність ІХС та наявність ІМ. Тютюнопаління в анамнезі збільшувало вірогідність наявності початкових ступенів АС з 14,1 % до 47,4 % (чутливість моделі 15,0 %, специфічність – 98,1 %, $p < 0,001$), наявність ІХС зменшувала вірогідність наявності початкових ступенів АС з 38,5 % до 16,1 % (чутливість моделі 12,5 %, специфічність – 97,4 %, $p < 0,004$), наявність ІМ – зменшувала з 28,3 % до 12,6 % (чутливість моделі 12,5 %, специфічність – 96,7 %, $p < 0,006$). Всі розраховані моделі мали низьку чутливість та високу специфічність, тобто відсутність тютюнопаління в анамнезі та наявність ІХС і ІМ більш переконливо свідчитиме про відсутність АС, аніж наявність тютюнопаління та відсутність ІХС і ІМ – про наявність АС.

У жінок із кальцифікацією АК II ступеня (виключаючи пацієнтів із важким АС) значимим чинником наявності початкових ступенів АС виявилась лише рШКФ. При рівні рШКФ = 75 мл/хв/1,73м^2 вірогідність наявності початкових ступенів АС складала 16,6 %, зменшення рівня рШКФ до 60 мл/хв/1,73м^2 збільшувало вірогідність наявності початкових ступенів АС до 22,7 %, зменшення до 45 мл/хв/1,73м^2 – до 30,4 %, зменшення до 30 мл/хв/1,73м^2 – до 39,3 %, зменшення до 15 мл/хв/1,73м^2 – до 48,9 % (чутливість моделі 13,5 %, специфічність – 97,3 %, $p < 0,001$). Таким чином, зниження рШКФ на кожні 15 мл/хв/1,73м^2 збільшувало вірогідність наявності початкових ступенів АС у жінок з кальцифікацією АК II ступеня приблизно на 8 % (рис. 6.1.).

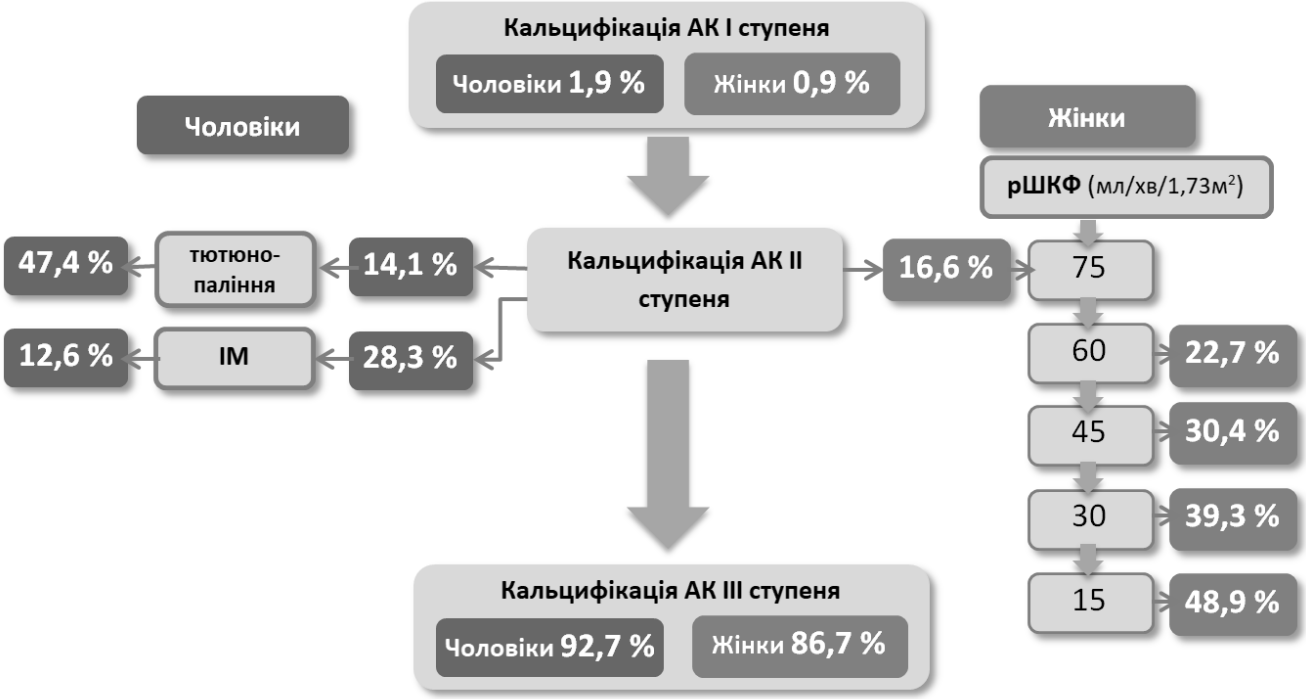


Рисунок 6.1 – Вірогідність наявності аортального стенозу залежно від ступеня кальцифікації аортального клапана

Примітки:

1. АК – аортальний клапан, ІМ – інфаркт міокарда, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації;

2. Використовували метод бінарної логістичної регресії.

Було проаналізовано чинники, що можуть бути асоційовані із ступенем кальцифікації АК. При проведенні кореляційного аналізу вираженість кальцифікації АК (виключаючи пацієнтів із важким АС) корелювала з віком, як у чоловіків, так і у жінок ($r_s = 0,258$, $p < 0,001$ у чоловіків, $r_s = 0,181$, $p < 0,001$ у жінок), з наявністю супутньої кальцифікації КМК ($r_{rb} = 0,184$, $p < 0,001$ у чоловіків, $r_{rb} = 0,282$, $p < 0,001$ у жінок). Асоціацію з наявністю масивної кальцифікації КМК спостерігали лише у чоловіків ($r_{rb} = 0,103$, $p < 0,05$). Як у чоловіків, так і у жінок спостерігали зворотню асоціацію ступеню кальцифікації АК з наявністю ІХС ($r_{rb} = (-0,274)$, $p < 0,001$ у чоловіків, $r_{rb} = (-0,169)$, $p < 0,001$ у жінок), рівнем ЗХС (тільки у чоловіків, $r_s = (-0,223)$, $p < 0,001$) та ІМ, включаючи гострий ІМ та ІМ в анамнезі (лише у жінок – $r_{rb} = (-0,117)$, $p < 0,05$).

Таким чином, при наявності кальцифікації АК І ступеня більш ретельного спостереження за прогресуванням кальцифікації (і відповідно збільшенням ризику формування АС) потребують пацієнти із супутньою кальцифікацією КМК (та чоловіки з масивною кальцифікацією КМК), тенденцією до невисоких рівнів ЗХС (чоловіки) та відсутністю ІХС. При виявленні кальцифікації АК ІІ ступеня більшої уваги потребують чоловіки без ІХС, які палять, та жінки із зниженою рШКФ.

Для оцінки впливу лабораторних показників на наявність АС аналізували дані пацієнтів, включених до 3-го етапу дослідження (див. розділ 2.1, пацієнти із кальцифікацією АК з та без АС, яким було виконане поглиблене лабораторне обстеження, виключивши пацієнтів з важким АС, $n = 113$). При проведенні кореляційного аналізу у чоловіків наявність АС асоціювалась із підвищенням рівнів апоА ($r_{pb} = 0,251$, $p < 0,05$) та співвідношенням апоВ/апоА ($r_{pb} = (-0,261)$, $p < 0,05$), ЛП (а) ($r_{pb} = 0,408$, $p < 0,001$), СРП ($r_{pb} = 0,485$, $p < 0,001$), загального ($r_{pb} = 0,386$, $p < 0,001$) та вільного ($r_{pb} = 0,252$, $p < 0,05$) оксипроліну, ДПІД ($r_{pb} = 0,330$, $p < 0,001$) та СК ($r_{pb} = 0,110$, $p \leq 0,05$).

У жінок наявність АС асоціювалась із підвищенням рівнів ТГ ($r_{pb} = 0,473$, $p < 0,001$), ХС ЛПВЩ ($r_{pb} = 0,378$, $p < 0,001$), СРП ($r_{pb} = 0,456$, $p<0,001$), загального ($r_{pb} = 0,287$, $p < 0,05$) та вільного ($r_{pb} = 0,355$, $p < 0,001$) оксипроліну, ДПІД

(r_{pb} = 0,294, p < 0,05) та із зниженням співвідношення апоВ/апоА (r_{pb} = (-0,299), p < 0,05).

Далі оцінювали вплив описаних вищевиявлених факторів на наявність АС у пацієнтів з кальцифікацією АК (виключаючи пацієнтів з важким АС) – окремо кожен фактор, використовуючи метод бінарної логістичної регресії.

У чоловіків із кальцифікацією АК (виключаючи пацієнтів з важким АС) на наявність початкових ступенів АС значимо впливали рівні ЛП (а), СРП, загального та вільного оксипроліну, ДПІД та СК. Вірогідність наявності АС становила більше 50 % при рівні ЛП (а) понад 0,44 г/л, і кожне наступне підвищення рівня ЛП (а) на 0,05 г/л збільшувало вірогідність наявності АС на 4% (чутливість моделі 62,5 %, специфічність – 80,0 %, p = 0,001). Критичним рівнем СРП був рівень понад 5,2 мг/л, і кожне наступне підвищення рівня СРП на 0,5 мг/л збільшувало вірогідність наявності АС на 5% (чутливість моделі 79,2 %, специфічність – 83,3 %, p < 0,001). Вірогідність наявності АС становила більше 50 % при рівні загального оксипроліну понад 30 мкмоль/л, і кожне наступне підвищення на 5 мкмоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 10 % (чутливість моделі 50,0 %, специфічність – 83,3 %, p = 0,003). Чутливість і специфічність моделі, розрахованої для вільного оксипроліну, були меншими, ніж для загального оксипроліну, тому враховували рівень загального оксипроліну. Критичним рівнем ДПІД був рівень понад 8,0 Пірид нмоль/ креатинін ммоль, і кожне наступне підвищення рівня ДПІД на 0,5 Пірид нмоль/ креатинін ммоль збільшувало вірогідність наявності АС на 3 % (чутливість моделі 58,3 %, специфічність – 93,3 %, p < 0,005). Критичним рівнем СК був рівень понад 0,340 ммоль/л, і кожне наступне підвищення рівня СК на 0,05 ммоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 8 % (чутливість моделі 58,3 %, специфічність – 80,0 %, p < 0,006). Найбільш чутливим показником у чоловіків із кальцифікацією АК був рівень СРП, найбільш специфічним – рівень ДПІД.

У жінок із кальцифікацією АК (виключаючи пацієнтів з важким АС) на наявність початкових ступенів АС значимо впливали рівні ТГ, СРП, загального оксипроліну, ДПІД та співвідношення апоВ/апоА. Вірогідність наявності АС

становила більше 50 % при рівні ТГ понад 1,9 ммоль/л, і кожне наступне підвищення рівня ТГ на 0,5 ммоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 15% (чутливість моделі 68,0 %, специфічність – 82,4 %, $p < 0,001$). Критичним рівнем СРП був рівень понад 6,3 мг/л, і кожне наступне підвищення рівня СРП на 0,5 мг/л збільшувало вірогідність наявності АС на 5 % (чутливість моделі 56,0 %, специфічність – 82,4 %, $p < 0,001$). Вірогідність наявності АС становила більше 50 % при рівні загального оксипроліну понад 26,5 мкмоль/л, і кожне наступне підвищення на 5 мкмоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 15 % (чутливість моделі 36,0 %, специфічність – 76,5 %, $p = 0,006$). Критичним рівнем ДПІД був рівень понад 12,0 Пірид нмоль/ креатинін ммоль, і кожне наступне підвищення рівня ДПІД на 0,5 Пірид нмоль/ креатинін ммоль збільшувало вірогідність наявності АС на 2 % (чутливість моделі 36,0 %, специфічність – 76,5 %, $p = 0,022$). Найбільш чутливим показником у жінок із кальцифікацією АК був рівень ТГ, найбільш специфічними – рівні СРП та ТГ (рис. 6.2).

Для виявлення наявності зв’язку досліджуваних лабораторних показників із ступенем кальцифікації АК проводили кореляційний аналіз. Вираженість кальцифікації АК у чоловіків корелювала із рівнями СРП ($r_s = 0,357$, $p = 0,007$), загального оксипроліну ($r_s = 0,319$, $p = 0,018$), ДПІД ($r_s = 0,382$, $p = 0,004$) та зворотньо корелювала із співвідношенням апоВ/апоА ($r_s = (-0,382)$, $p = 0,004$). Ступінь кальцифікації АК у жінок корелював з рівнями ТГ ($r_s = 0,288$, $p = 0,027$), СРП ($r_s = 0,368$, $p = 0,004$), СК ($r_s = 0,384$, $p = 0,003$), ДПІД ($r_s = 0,266$, $p = 0,041$) та зворотньо корелював із співвідношенням апоВ/апоА ($r_s = (-0,253)$, $p = 0,053$).

У пацієнтів із стенозом АК, зумовленим кальцифікацією, фактором, що впливає на гемодинамічну важкість вади (і, відповідно, на «більш швидке» формування показів до протезування АК) є наявність АР. Тому для оцінки наявності факторів, які впливають на наявність АР у пацієнтів з АС було проведено кореляційний аналіз, використовуючи дані тих пацієнтів (2-й етап дослідження), які мали АС. Як у чоловіків, так і у жінок, наявність та важкість АР у пацієнтів з АС закономірно асоціювалась із гемодинамічною важкістю АС, оціненою за піковою швидкістю кровотоку на АК (для наявності АР – $r_{pb} = 0,335$,

$p < 0,001$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,251$, $p < 0,001$ у жінок; для ступеню важкості АР – $r_s = 0,416$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_s = 0,256$, $p = 0,002$ у жінок). В той же час ступінь кальцифікації АК корелював тільки з важкістю АР і тільки у чоловіків ($r_s = 0,181$, $p = 0,037$).

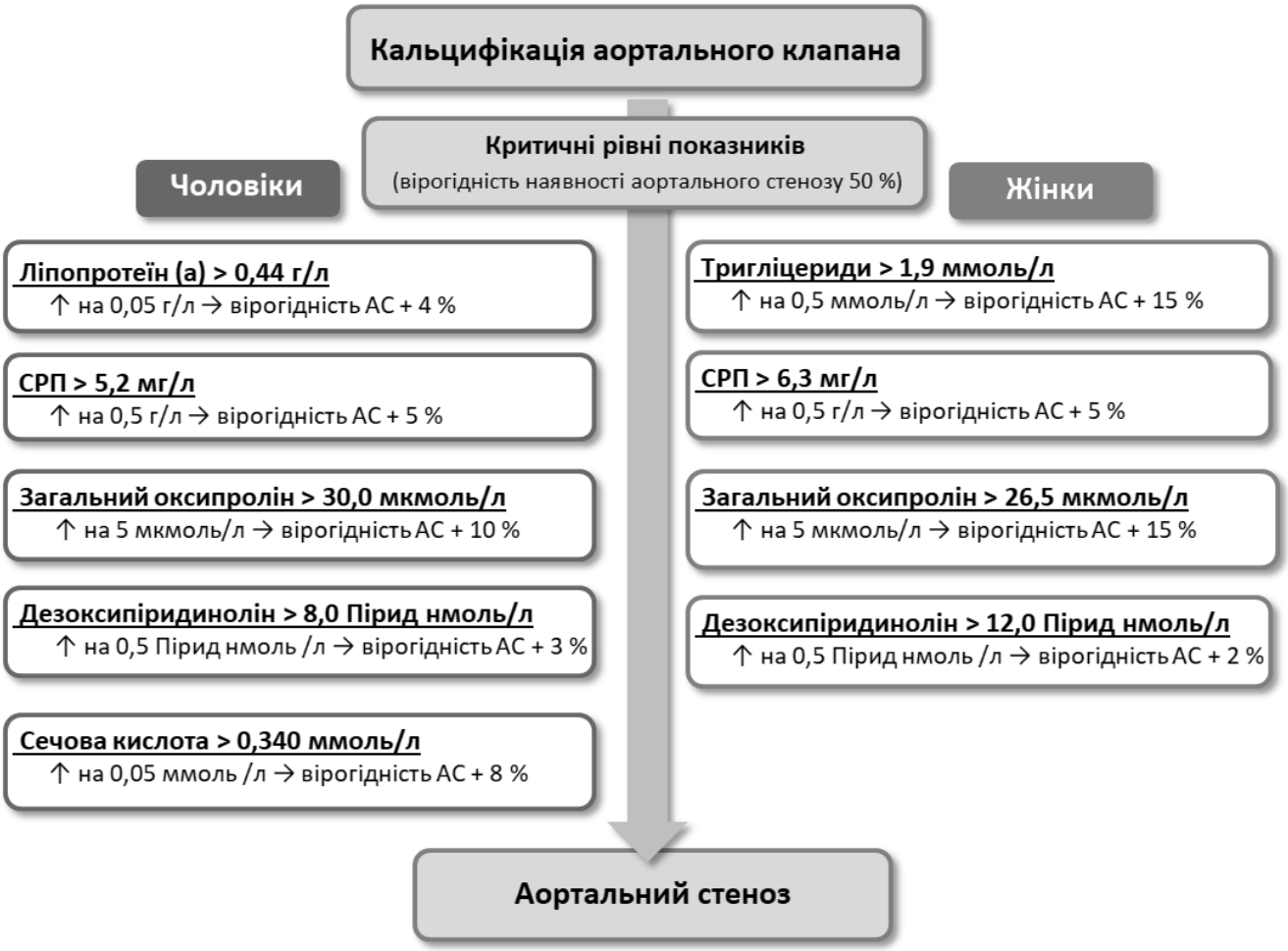


Рисунок 6.2 – Показники, асоційовані з наявністю аортального стенозу, у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана

Примітки:

1. СРП – С-реактивний протеїн;
2. Використовували метод бінарної логістичної регресії.

У жінок із АС не було виявлено статистично значимого зв’язку ступеню кальцифікації АК із наявністю та важкістю АР. Крім того, у чоловіків із АС наявність АР асоціювалася із наявністю супутньої кальцифікації КМК ($\varphi = 0,186$,

$p < 0,05$) і масивної кальцифікації КМК ($\varphi = 0,287$, $p < 0,01$) та із зниженням рШКФ ($r_{pb} = (-0,297)$, $p < 0,001$). Важкість АР у чоловіків також залежала від наявності масивної кальцифікації КМК ($r_{rb} = 0,245$, $p < 0,001$) та зниження рШКФ ($r_s = (-0,261)$, $p = 0,002$). У жінок як наявність, так і важкість АР у пацієнтів із АС була асоційована із наявністю масивної кальцифікації КМК ($\varphi = 0,220$, $p < 0,01$ для наявності АР і $r_{pb} = 0,189$, $p < 0,05$ для ступеню важкості АР). При аналізі даних пацієнтів, включених до 3-го етапу дослідження (поглиблене лабораторне обстеження), лабораторних чинників, які б значимо впливали на наявність АР у пацієнтів з АС, не було виявлено.

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

6.2 Гендерно-вікові особливості порушення провідності серця у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана

Ще одним описаним в літературі клінічно значимим асоційованим із кальцифікацією станом є порушення провідності серця (АВ-блокада, БНПГ), які при високих ступенях блокади можуть потребувати імплантації ШВР.

Дані про поширеність порушень провідності у пацієнтів із кальцифікацією АК наведено в таблиці 6.2. Чоловіки мали достовірно більшу порівняно із жінками частоту реєстрації БНПГ, зокрема однопучкових, що може бути зумовлене більшою частотою у них ІХС.

Гендерні особливості поширеності порушень провідності у пацієнтів із кальцифікацією АК залежно від наявності супутньої кальцифікації КМК та від наявності АС подано в таблицях В.6.1 та В.6.2 в додатку. При наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК як чоловіки, так і жінки мали тенденцію до більшої частоти реєстрації АВ-блокад порівняно з ізольованою кальцифікацією АК. При наявності АС як у чоловіків, так і у жінок із кальцифікацією АК достовірно

частіше реєстрували БНПГ, як однопучкові, так і двопучкові. Чоловіки в усіх групах мали більшу порівняно з жінками частоту реєстрації однопучкових БНПГ.

Таблиця 6.2 – Поширеність порушень провідності у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана

Клінічний стан	Чоловіки з КАК (n = 414)	Жінки з КАК (n = 425)	p
Пацієнти з ШВР, n (%)	53 (12,8)	68 (16,0)	0,220
Наявність АВ-блокади, n (%), в т.ч.:	73 (17,6)	81 (19,1)	0,594
АВ-блокада I ступеня, n (%)	32 (7,7)	29 (6,8)	0,613
АВ-блокада II ступеня, n (%)	8 (1,9)	9 (2,1)	0,849
АВ-блокада III ступеня, n (%)	33 (8,0)	43 (10,1)	0,279
Наявність СССВ, n (%)	19 (4,6)	24 (5,6)	0,487
Наявність бінодального ураження, n (%)	3 (0,7)	3 (0,7)	0,975
Наявність БНПГ, n (%), в т.ч.:	203 (49,0)	150 (35,3)	0,001
однопучкова БНПГ, n (%)	149 (36,0)	96 (22,6)	< 0,001
двопучкова БНПГ, n (%)	54 (13,0)	54 (12,7)	0,884

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ШВР – штучний водій ритму, АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада, СССВ – синдром слабкості синусового вузла, БНПГ – блокада ніжок пучка Гіса;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію χ^2.

Імплантований ШВР мали 156 пацієнтів. Причинами імплантації ШВР у пацієнтів, включених в дослідження, були в основному СССВ та АВ-блокада високого ступеню (більш детально характеристику порушень ритму та провідності, з приводу яких імплантували ШВР, подано в таблиці В.6.3 в додатку).

Використовуючи дані пацієнтів із кальцифікацією АК, включених до 2го етапу дослідження (див. розділ 2.1, n = 839), проводили кореляційний аналіз для виявлення факторів, асоційованих з наявністю порушень провідності серця,

що вимагали постановки ШВР. Статистично значимі результати аналізу вказаних факторів подано в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3 – Фактори, асоційовані з імплантацією штучного водія ритму, у пацієнтів з наявністю кальцифікації аортального клапана

Фактори	Чоловіки		Жінки	
	КК	p	КК	p
Вік	r_{pb} = 0,225	< 0,001	r_{pb} = 0,281	< 0,001
Ступінь КАК	r_{rb} = (-0,113)	< 0,05	r_{rb} = (-0,237)	< 0,001
Наявність масивної ККМК	φ = 0,172	< 0,01	φ = 0,305	< 0,001
Тютюнопаління	φ = (-0,129)	< 0,05	-	НД
Наявність ІХС	-	НД	φ = 0,150	< 0,01
Наявність ІМ *	φ = (-0,173)	< 0,01	φ = (-0,178)	< 0,01
Важкість СН **	r_{rb} = 0,141	< 0,001	r_{rb} = 0,270	< 0,001
ІЛП	r_{pb} = 0,210	< 0,001	r_{pb} = 0,228	< 0,001
ІПШ	r_{pb} = 0,309	< 0,001	r_{pb} = 0,382	< 0,001
$P_{сист}$ ЛА	r_{pb} = 0,254	< 0,001	r_{pb} = 0,269	< 0,001
Наявність легеневої гіпертензії	φ = 0,255	< 0,001	φ = 0,298	< 0,001
ІКСР	r_{pb} = 0,089	> 0,05	r_{pb} = 0,163	< 0,001
ФВ	r_{pb} = (-0,204)	< 0,001	r_{pb} = (-0,221)	< 0,001
Наявність КГ ЛШ	φ = (-0,219)	< 0,001	φ = (-0,165)	< 0,01
Наявність ЕГ ЛШ	φ = 0,196	< 0,01	φ = 0,179	< 0,01
Наявність АР	-	НД	φ = 0,154	< 0,05
рШКФ	r_{pb} = (-0,114)	< 0,05	r_{pb} = (-0,217)	< 0,001
Рівень ЗХС	-	НД	r_{pb} = 0,102	< 0,05
Рівень СК	-	НД	r_{pb} = 0,245	< 0,001

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність, ІЛП – індекс лівого передсердя, ІПШ – індекс правого шлуночку, Рсист ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру, ФВ – фракція викиду, ЛШ – лівий шлуночок, КГ – концентрична гіпертрофія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія, АР – аортальна регургітація, ЗХС – загальний холестерин, СК – сечова кислота, КК – коефіцієнти кореляції;

2. * - включно з ІМ в анамнезі; ** - при проведенні кореляційного аналізу важкість СН кодували наступним чином: 0 – відсутність СН, 1 – СН І ст., 2 – СН ІІа ст., 3 – СН ІІб.

Як у чоловіків, так і у жінок наявність ШВР асоціювалась з віком.

На рис. 6.3 подано частоту реєстрації порушень провідності, які потребували імплантації ШВР, у пацієнтів із кальцифікацією АК.

Чоловіки мали найбільшу частоту реєстрації порушень провідності, що потребували імплантації ШВР, у віковій групі 70-79 років з тенденцією до зниження частоти в наступній віковій групі, тоді як в жіночих групах частота збільшувалася в усіх групах порівняно з попередніми.

При цьому порушення провідності, що потребували імплантації ШВР, у жінок реєстрували починаючи з вікової групи 60-69 років.

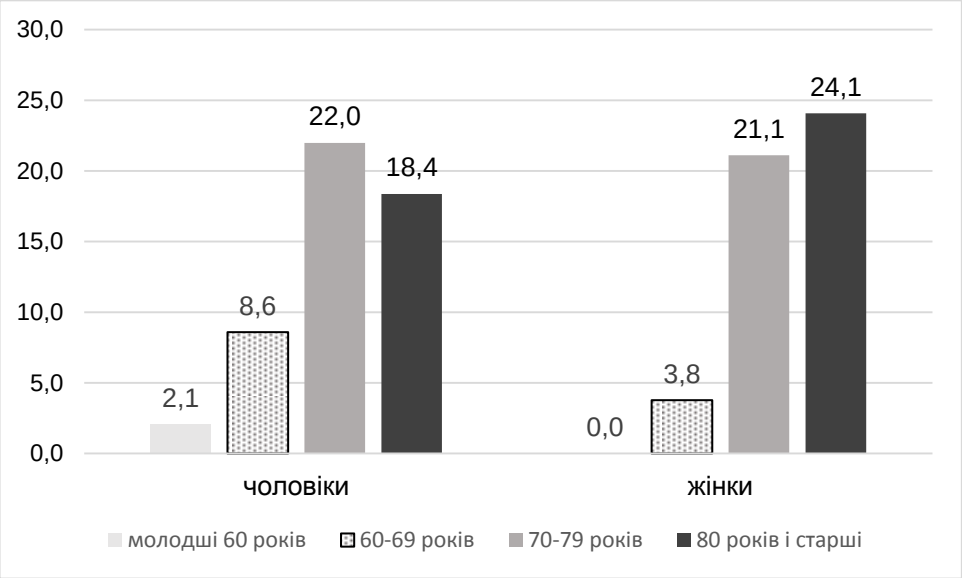


Рисунок 6.3 – Частота реєстрації (%) порушень провідності, що потребували імплантації штучного водія ритму, у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана в різних вікових групах

Примітки:

1. Таблиця достовірності відмінностей між групами, χ^2 (частота в певній віковій групі порівняно з частотою в попередній)

	60-69 років	70-79 років	80 років і старші
Чоловіки	0,039	0,003	0,590
Жінки	0,272	< 0,001	0,558

2. Відмінності між групами чоловіків і жінок недостовірні, $p > 0,134$.

Ступінь кальцифікації АК зворотньо асоціювався з наявністю ШВР, тоді як наявність масивної кальцифікації КМК мала прямий вплив. Таким чином, пацієнти, що мали імплантацію ШВР в анамнезі, частіше мали невисокий ступінь кальцифікації АК, і, натомість, масивну кальцифікацію КМК. Залежність частоти реєстрації ШВР в анамнезі від ступеня кальцифікації АК дещо відрізнялась у чоловіків та жінок (табл. 6.4).

Частота реєстрації випадків імплантації ШВР зменшувалась із збільшенням ступеня кальцифікації АК як у чоловіків, так і у жінок, але у чоловіків достовірно відрізнялась при порівнянні груп із кальцифікацією АК II та III ступенів між собою, а у жінок – при порівнянні груп із кальцифікацією АК I та II ступеня між собою. Найвищу частоту випадків імплантації ШВР було зареєстровано в групі жінок із кальцифікацією АК I ступеня.

Таблиця 6.4 – Частота реєстрації випадків імплантації штучного водія ритму у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від статі

Ступінь КАК	Чоловіки з КАК (n = 414)	Жінки з КАК (n = 425)	$p_{чол./жін.}$
КАК I ступеня	22 (16,4 %)	35 (34,6 %)	0,001
$p_{КАК\ I/КАК II}$	0,460	< 0,001	
КАК II ступеня	27 (13,5 %)	25 (10,2 %)	0,296
$p_{КАК\ II/КАК III}$	0,041	0,916	
КАК III ступеня	4 (5,0 %)	8 (9,9 %)	0,239

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію χ^2.

Чоловіки мали зворотню асоціацію наявності ШВР з тютюнопалінням в анамнезі. Як чоловіки, так і жінки мали асоціативний зв’язок наявності ШВР із ІХС, хоча у чоловіків – дуже слабкої сили, але наявність ІМ зворотньо асоціювалась з наявністю ШВР.

Як у чоловіків, так і у жінок, наявність ШВР асоціювалась з важкістю СН і відповідними структурно-функціональними змінами серця (збільшенням ІЛП,

ІПШ, ІКДР та ІКСР, підвищенням $P_{сист}$ЛА, наявністю легеневої гіпертензії та зниженням ФВ). При цьому наявність ШВР була зворотньо асоційована із наявністю КГ ЛШ, натомість асоціювалась із наявністю ЕГ. У жінок наявність ШВР асоціювалась із наявністю АР.

Як чоловіки, так і жінки мали зворотню асоціацію наявності ШВР із рівнем рШКФ. У жінок наявність ШВР асоціювалась із підвищенням рівня ЗХС та СК.

Статистично значимі фактори, що збільшували ВШ наявності імплантованого ШВР в вікових групах молодших ніж 70 та 70 років і старших, подано в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5 - Фактори, що збільшували відношення шансів наявності імплантованого штучного водія ритму у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана

Фактори ризику	ВШ	
	Молодші ніж 70 років	70 років і старші
Чоловіки		
КАК менше II ступеня	3,27 (0,97; 11,03)	2,30 (1,04; 5,06)
Наявність масивної ККМК	4,57 (1,12; 18,66)	4,33 (1,41; 13,28)
Наявність ІХС без ІМ (порівняно з ІХС з ІМ)	3,64 (1,05; 12,64)	5,11 (2,20; 11,83)
рШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$	4,02 (1,14; 14,19)	1,30 (0,64; 2,64)
Жінки		
КАК менше II ступеня	5,67 (0,55; 58,10)	10,20 (5,19; 20,03)
Наявність масивної ККМК	6,00 (0,54; 66,95)	8,37 (3,61; 19,40)
Наявність ІХС без ІМ (порівняно з ІХС з ІМ)	3,83 (0,37; 39,09)	6,00 (2,82; 12,78)
рШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$	4,00 (0,40; 40,40)	1,94 (1,09; 3,48)

Примітки: ВШ – відношення шансів, КАК – кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації.

Як чоловіки, так і жінки із кальцифікацією АК мали більше ВШ наявності ШВР при менш вираженій кальцифікації АК (менше II ступеня), і при наявності

масивної кальцифікації КМК. Чоловіки мали практично однакове ВШ в обох вікових групах, тоді як у жінок зазначені фактори мали достовірний вплив на збільшення ВШ лише у віковій групі 70 років і старших. Аналізували вплив наявності ІХС без ІМ порівняно з ІХС з ІМ в анамнезі. У чоловіків наявність ІХС без ІМ достовірно збільшувала ВШ наявності ШВР в обох вікових групах, тоді як у жінок – лише в віковій групі 70 років і старших. Зменшення рШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 $м^2$ збільшувало ВШ наявності ШВР у чоловіків в віковій групі молодших ніж 70 років, а у жінок – у віковій групі 70 років і старших.

Таким чином, у жінок всі фактори мали достовірний вплив лише у віковій групі 70 років і старших. В групі чоловіків, натомість, рівень рШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 $м^2$ мали вплив на збільшення ВШ в віковій групі молодших ніж 70 років, а особливості ураження клапанів та наявність ІХС без ІМ мали значення в обох вікових групах.

Статистично значимі результати аналізу асоційованих із наявністю та ступенем АВ-блокади факторів подано в таблиці В.6.4 в додатку. Наявність та ступінь АВ-блокади як у чоловіків, так і у жінок, були асоційовані з віком. Жінки мали зворотню асоціацію наявності та ступеня АВ-блокади із вираженістю кальцифікації АК. Наявність масивної кальцифікації КМК у жінок асоціювалась із наявністю, і ступенем АВ-блокади, в той час як чоловіки мали лише слабкий асоціативний зв’язок на межі статистичної значимості.

Тютюнопаління у чоловіків мало зворотню асоціацію як із наявністю, так і з ступенем АВ-блокади. Наявність ІМ як у чоловіків, так і у жінок зворотньо асоціювалась із наявністю та ступенем АВ-блокади. Наявність та важкість АВ-блокади у чоловіків і у жінок асоціювалась із важкістю СН (та із збільшенням розмірів порожнин серця, підвищенням $Р_{сист}$ЛА та зниженням ФВ ЛШ), наявністю АР і наявністю ЕГ ЛШ. У жінок спостерігали асоціацію наявності і важкості АВ-блокади із зниженням рівня рШКФ. Також у жінок рівень СК слабко корелював із важкістю АВ-блокади ($r = 0,109$), але це не досягало рівня статистичної значимості ($p = 0,174$).

Частоту реєстрації АВ-блокади в різних вікових групах подано на рис. 6.4.

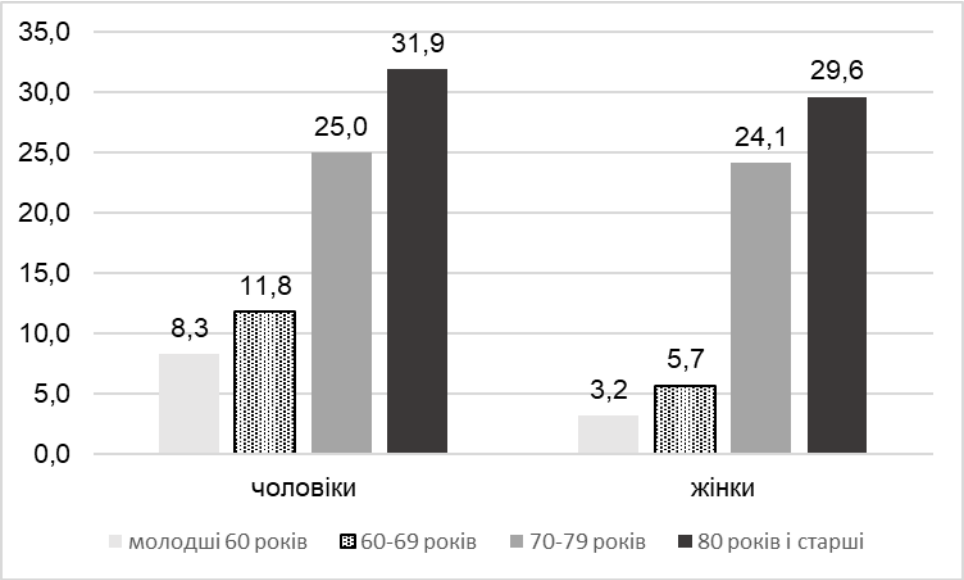


Рисунок 6.4 – Частота реєстрації (%) атріовентрикулярної блокади у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана в різних вікових групах

Примітки:

1. Відмінності між віковими групами достовірні лише для групи 70-79 років порівняно з віковою групою 60-69 років ($p = 0,006$ у чоловіків та $p < 0,001$ у жінок), критерій χ^2;

2. Відмінності між групами чоловіків і жінок недостовірні, $p > 0,107$.

Частота реєстрації АВ-блокади була закономірно більшою в старших вікових групах порівняно з молодшими (для вікової групи 70-79 років – достовірно як у чоловіків, так і у жінок).

Статистично значимі фактори, що збільшували ВШ наявності АВ-блокади та АВ-блокади високих ступенів, подано в таблиці 6.6.

Чоловіки, на відміну від жінок, не мали впливу ступеня кальцифікації АК на наявність АВ-блокади, і наявність масивної кальцифікації КМК у них збільшувала лише ВШ наявності АВ-блокади високих ступенів. Наявність ІХС без ІМ мала значення як для чоловіків, так і для жінок. У чоловіків, крім того, фактором, який збільшував ВШ наявності АВ-блокади та її високих ступенів, було зниження рШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м^2, цей фактор також значимо збільшував ВШ

розвитку високого ступеня АВ-блокади у пацієнтів з уже існуючою АВ-блокадою (ВШ = 4,66 (1,47; 14,84)).

Таблиця 6.6 – Фактори, що збільшували відношення шансів наявності атріовентрикулярної блокади та її високих ступенів у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана

Фактор ризику	ВШ	
	АВ-блокада	АВ-блокада II ступеня і більше
Чоловіки		
Наявність масивної ККМК	2,12 (0,93; 4,83)	3,10 (1,24; 7,74)
Наявність ІХС без ІМ (порівняно з ІХС з ІМ)	2,35 (1,32; 4,19)	3,92 (1,86; 8,24)
Рівень рШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$	1,68 (0,97; 2,92)	3,07 (1,58; 5,95)
Жінки		
КАК менше II ступеня	2,97 (1,77; 4,98)	5,24 (2,86; 9,60)
Наявність масивної КМК	3,80 (1,84; 7,87)	3,89 (1,80; 8,40)
Наявність ІХС без ІМ (порівняно з ІХС з ІМ)	2,23 (1,24; 3,99)	4,95 (2,29; 10,67)

Примітка. ВШ – відношення шансів, АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада; КАК – кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації.

Було також проаналізовано наявність факторів, асоційованих із «важкістю» БНПГ (при проведенні кореляційного аналізу використовували наступне кодування: 1 – однопучкова блокада, 2 – двопучкова блокада, 3 – трипучкова БНПГ).

Статистично значимі результати аналізу асоційованих із наявністю БНПГ факторів подано в таблиці 6.7. Вираженість БНПГ корелювала з віком лише у жінок. Чоловіки мали кореляційний зв’язок вираженості БНПГ як і з ступенем кальцифікації АК, так і з наявністю масивної кальцифікації КМК, тоді як жінки –

лише слабкий кореляційний зв'язок із наявністю масивної кальцифікації КМК (близько до межі статистичної достовірності).

Таблиця 6.7 – Фактори, асоційовані з блокадою ніжок пучка Гіса*, у пацієнтів з наявністю кальцифікації аортального клапана

Фактори	Чоловіки		Жінки	
	КК	p	КК	p
Вік	-	НД	0,138	0,007
Ступінь КАК	$r_s = 0,101$	0,052	-	НД
Наявність масивної ККМК	$r_{rb} = 0,128$	< 0,05	-	НД
Наявність АС	$r_{rb} = 0,178$	< 0,001	$r_{rb} = 0,104$	< 0,05
Пікова швидкість на АК	$r_s = 0,183$	< 0,001	$r_s = 0,128$	0,013
Наявність ІХС	-	НД	$r_{rb} = 0,107$	< 0,05
рШКФ	-	НД	$r_s = (-0,136)$	0,008
Важкість СН **	$r_s = 0,176$	0,001	$r_s = 0,174$	0,001
ІЛП	$r_s = 0,244$	< 0,001	$r_s = 0,127$	0,013
ІПШ	$r_s = 0,168$	0,001	$r_s = 0,144$	0,005
$P_{сист}$ ЛА	$r_s = 0,161$	0,002	$r_s = 0,094$	0,066
Наявність легеневої гіпертензії	$r_{rb} = 0,154$	< 0,001	-	НД
ІКДР	$r_s = 0,189$	< 0,001	$r_s = 0,168$	0,001
ІКСР	$r_s = 0,212$	< 0,001	$r_s = 0,272$	< 0,001
ФВ	$r_s = (-0,214)$	< 0,001	$r_s = (-0,264)$	< 0,001
ІММЛШ	$r_s = 0,190$	< 0,001	-	НД
Наявність ЕГ ЛШ	$r_{rb} = 0,187$	< 0,001	$r_{rb} = 0,146$	< 0,001
Рівень ЛП (а)	-	НД	$r_s = 0,224$	0,085
Рівень СК	-	НД	$r_s = 0,216$	0,010

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця, СН – серцева недостатність, КАК – кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, АС – аортальний стеноз, АК – аортальний клапан, ІЛП – індекс лівого передсердя, ІПШ – індекс правого шлуночку, $P_{сист}$ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру, ФВ – фракція викиду, ЛШ – лівий шлуночок, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія, ЛП (а) – ліпопротеїн (а), СК – сечова кислота, КК – коефіцієнти кореляції;

2. При проведенні кореляційного аналізу кодували наступним чином: * наявність БНПГ: 0 – відсутність блокади, 1 – однопучкова блокада, 2 – двопучкова блокада, 3 – трипучкова блокада; ** - важкість СН: 0 –відсутність СН, 1 – СН І ст., 2 – СН ІІа ст., 3 – СН ІІб.

Як у чоловіків, так і у жінок, вираженість БНПГ корелювала із наявністю і ступенем (пікова швидкість на АК) АС. У жінок спостерігали наявність кореляційного зв'язку вираженості БНПГ з наявністю ІХС, зниженням рівня рШКФ, підвищенням рівня ЛП (а) (на межі статистичної значимості) та рівня СК. Як у чоловіків, так і у жінок, вираженість БНПГ корелювала із вираженістю СН, збільшенням порожнин серця, підвищенням $P_{сист}$ЛА та зниженням ФВ. Чоловіки мали кореляцію вираженості БНПГ із збільшенням ММЛШ, і як у чоловіків, так і у жінок, вираженість БНПГ корелювала із наявністю ЕГ ЛШ.

Резюме. Було виявлено відмінності чинників, асоційованих з наявністю початкових ступенів стенозу у пацієнтів із кальцифікацією АК (переважно кардіоваскулярні фактори ризику) та чинників, асоційованих з важкістю стенозу у пацієнтів з вже існуючим АС (переважно клапанні чинники). Значимими чинниками, що впливали на наявність початкових ступенів АС у чоловіків із кальцифікацією АК, були тютюнопаління, рівні ЛП (а), СРП, загального оксипроліну, ДПІД, СК; у жінок – зниження рівня рШКФ, рівні ТГ, СРП, загального оксипроліну, ДПІД.

Наявність у пацієнтів із кальцифікацією АК порушень провідності, що потребували імплантації ШВР, незалежно від статі асоціювалась із віком, поєднанням невисокого ступеню кальцифікації АК, і, натомість, наявністю масивної кальцифікації КМК, наявністю ІХС (без ІМ в анамнезі), з важкістю СН і відповідними структурно-функціональними змінами серця, зниженням рШКФ. У жінок також значення мали підвищення рівня ЗХС та СК. У жінок всі фактори мали достовірний вплив лише у віковій групі 70 років і старших. У групі чоловіків зниження рШКФ мало вплив на збільшення ВШ в віковій групі молодших ніж 70 років, а особливості ураження клапанів та наявність ІХС без ІМ мали значення в обох вікових групах. Ступінь кальцифікації не був асоційований з наявністю АВ-блокади, на відміну від БНПГ. В той же час наявність масивної кальцифікації КМК збільшувала ВШ всіх аналізованих станів.

Основні положення розділу висвітлені у статтях [4, 7], апробовані на наукових форумах [6, 9].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В розвинутих країнах АС є третім за частотою кардіоваскулярним захворюванням після ІХС та АГ [99], причому кальцифікація АК є домінуючою (81,9 %) причиною АС [82]. Поширеність кальцифікації АК збільшується з віком [55, 124] і, враховуючи тенденцію до постаріння населення, слід очікувати зростання поширеності кальцифікації АК протягом найближчих десятиріч. Навіть при відсутності ознак стенозування клапана пацієнти з кальцифікацією АК мають підвищений кардіоваскулярний ризик [87, 113, 120, 124, 125]. Патологічними станами, асоційованими з наявністю та прогресуванням кальцифікації АК, є також порушення провідності та формування АС. Стеноз формується лише у певної частки пацієнтів з кальцифікацією АК, але всі пацієнти з початковими ознаками стенозування АК рано чи пізно матимуть важкий АС і потребу в оперативному втручанні [124]. На сьогодні немає офіційно рекомендованого медикаментозного лікування, яке могло б вплинути на попередження виникнення чи прогресування АС, але дані нових досліджень свідчать про можливість існування терапевтичних мішеней для медикаментозної терапії [99] і дозволяють інакше інтерпретувати результати попередніх досліджень. Наприклад, хоча декілька попередніх досліджень не виявили впливу статинів на прогресування АС [51, 56, 138], позитивний вплив гіпохолестеринемічної терапії на прогресування АС було показано на ранній стадії [76] (попередні дослідження включали пацієнтів із середньоважким та важким АС). Описані дві фази прогресування АС із різними факторами, що впливають на ранній стадії та в стадії прогресуючого АС [127]. Потенційна можливість фармакологічного впливу на ранній стадії дозволяє припустити, що покращення наслідків перебігу захворювання може залежати від ідентифікації пацієнтів, які мають ризик формування ураження клапанів, і пошук предикторів формування АС у пацієнтів із кальцифікацією АК є актуальним. Описані деякі гендерні відмінності перебігу зумовленого кальцифікацією АС, але кількість таких досліджень невелика [32, 100, 145, 149].

Метою цього дослідження було оцінити гендерні особливості поширеності, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу пацієнтів та, в подальшому, підвищити ефективність прогнозування перебігу кальцифікації АК (фактори, асоційовані з наявністю АС, порушень провідності і важкістю коронарного атеросклерозу у пацієнтів із кальцифікацією АК).

Проведене дослідження мало три етапи.

1-й етап – оцінка поширеності кальцифікації АК – являв собою відкрите когортне скринінгове дослідження пацієнтів з серцево-судинною патологією, які проходили ЕхоКГ дослідження на базі ультразвукового кабінету кардіологічного відділення. На цьому етапі було обстежено 4000 пацієнтів (2005 чоловіків), віком від 31 до 95 років, середній вік 63,7 ± 11,4 років. Вік чоловіків коливався від 31 до 95 років, середній вік – 61,8 ± 11,0 років, жінок – від 32 до 94 років, середній вік – 65,7 ± 11,3 років. Середній вік жінок був достовірно ($p < 0,001$) більшим порівняно з чоловіками, що відображає дещо пізнішу маніфестацію серцево-судинної патології у жінок.

2-й етап – оцінка ураження серцево-судинної системи, наявності асоціативних зв’язків кальцифікації АК із супутніми захворюваннями і станами – включав в себе більш детальний клінічний, інструментальний і лабораторний порівняльний аналіз, проведений окремо в групах чоловіків і жінок для оцінки можливих гендерних особливостей. Основну групу склали 839 пацієнтів віком від 41 до 92 років (середній вік 70,4 ± 9,8 років) з верифікованим під час скринінгової ЕхоКГ кальцифікації АК (414 (49,3 %) чоловіків), групу порівняння – 143 пацієнта без ознак кальцифікації клапанів серця при ЕхоКГ віком від 45 до 87 років (середній вік 68,3 ± 8,9 років), з них 74 (51,7 %) чоловіки. На цьому етапі використовували дані медичної документації пацієнтів кардіологічного та кардіохірургічного відділення.

3-й етап – оцінка наявності змін біохімічних показників та показників стану кісткової тканини, асоційованих з АС, у пацієнтів із кальцифікацією АК – включав порівняльний аналіз між пацієнтами з верифікованою кальцифікацією АК з АС та без наявності АС. Основні групи (пацієнти з кальцифікацією АК та

АС) склали по 30 чоловіків (середній вік 72,9 ± 4,9 років) та 30 жінок (середній вік 72,9 ± 5,8 років), групи порівняння (пацієнти з кальцифікацією АК без АС) – 30 чоловіків (середній вік 72,4 ± 8,7 років) та 34 жінки (середній вік 74,5 ± 6,8 років).

Кальцифікацію АК у пацієнтів кардіологічного стаціонару реєстрували у 20,4 % пацієнтів. Дані літератури щодо поширеності мають своїми джерелами переважно популяційні дослідження, і частота реєстрації кальцифікації АК у них залежала від методу діагностики (КТ, трансторакальна ЕхоКГ, трансезофагеальна ЕхоКГ), віку включених в дослідження пацієнтів та наявності у них супутніх захворювань [55]. Крім того, поширеність кальцифікації АК відрізняється залежно від расової належності [89, 127], і дані, отримані в різних популяціях, не завжди можуть бути порівняні без врахування етнічного складу пацієнтів. Так, наприклад, поширеність кальцифікації АК в популяції здорових американців (мультиетнічна популяція, середній вік 59 ± 10 років, діагноз встановлено за результатами ЕхоКГ) становила 6,2 % [68]. Натомість в групі американських пацієнтів, які перебували в будинках тривалого догляду (середній вік 81 ± 8 років, діагноз встановлено за результатами ЕхоКГ), поширеність кальцифікації АК становила 50 % [35]. В популяційному дослідженні, де середній вік обстежених був подібним до такого в нашому дослідженні (72,9 ± 5,5 років), були включені пацієнти з кардіоваскулярними захворюваннями і методом діагностики також була трансторакальна ЕхоКГ, поширеність кальцифікації АК склала 29 % [118], що є дещо більшим порівняно з отриманими нами даними, але слід враховувати, що це дослідження також було виконане на мультиетнічній групі. В Україні подібне дослідження було проведене Ю.В. Федоровим та співавт. у 2002 році [20]. Під час скринінгового обстеження подібної групи пацієнтів (окрім того, що, на відміну від нашого дослідження, хронічна ревматична хвороба не була критерієм виключення) поширеність склала 21,7 %, що є близьким до результатів, отриманих нами.

Поширеність кальцифікації АК достовірно збільшувалася з віком, як у чоловіків, так і у жінок, і становила від 1,3 % в віковій групі 40-49 років у пацієнтів обох статей до 38,0 % у чоловіків та 50,7 % у жінок у групі 80 років і

старших, що співпадає з даними переважної більшості досліджень [21, 67, 99, 124, 147, 172].

Ізольовану кальцифікацію АК реєстрували починаючи з вікової групи 40-49 років, тоді як поєднану кальцифікацію АК та КМК – з вікової групи 50-59 років.

В нашому дослідженні поширеність була більшою у жінок (24,3 % проти 16,5 % у чоловіків, $p < 0,001$), але гендерні особливості поширеності відрізнялися залежно від типу ураження клапанів. Так, ізольовану кальцифікацію АК мали 14,0 % чоловіків та 15,8 % жінок ($p = 0,115$), але при цьому в кожній віковій групі була тенденція до більшої поширеності ізольованої кальцифікації АК у чоловіків, що співпадає з літературними даними [108, 125, 127, 158]. Натомість жінки достовірно частіше порівняно з чоловіками мали поєднану кальцифікацію АК та КМК – 2,5 % у чоловіків та 8,5 % у жінок ($p < 0,001$). Частота реєстрації поєднаної кальцифікації АК та КМК у жінок достовірно відрізнялась від такої у чоловіків починаючи з вікової групи 60-69 років, і різниця була особливо помітною в старших вікових групах – 4,3 проти 14,1 % у чоловіків та жінок відповідно в віковій групі 70-79 років ($p < 0,001$) та 7,0 проти 21,8 % у віковій групі 80 років і старші ($p = 0,001$). Дослідження, в яких поширеність кальцифікації АК та кальцифікації КМК оцінювали у пацієнтів молодого віку, демонстрували відсутність гендерних відмінностей в частоті реєстрації кальцифікації КМК [158], але в більшості досліджень, де оцінювали поширеність у старших пацієнтів, жіноча стать була фактором ризику кальцифікації КМК [28, 65, 89].

Частота реєстрації ізольованої кальцифікації АК збільшувалась із збільшенням віку, співставно у чоловіків і жінок, а темп зростання частоти реєстрації поєднаного ураження клапанів був більшим у жінок порівняно з чоловіками. Так, чоловіки і жінки мали співставне збільшення ВШ наявності ізольованої кальцифікації АК в кожній наступній віковій групі порівняно з попередньою віковою групою (ВШ = 7,75 (2,40; 25,05) у чоловіків та ВШ = 5,61 (1,32; 23,77) у жінок в віковій групі 50-59 років; ВШ = 1,83 (1,29; 2,60) у чоловіків та ВШ = 2,27 (1,47; 3,51) у жінок в віковій групі 60-69 років;

ВШ =1,68 (1,23; 2,30) у чоловіків та ВШ = 1,69 (1,25; 2,28) у жінок в віковій групі 70-79 років; ВШ = 1,46 (0,90; 2,37) у чоловіків та ВШ = 1,38 (0,98; 1,96)) у жінок в віковій групі 80 років і старші), то достовірне збільшення ВШ наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК у чоловіків спостерігали лише при переході в вікову групу 60-69 років (ВШ = 3,04 (1,21; 7,62)). Натомість у жінок достовірне збільшення ВШ наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК спостерігали в усіх вікових групах (ВШ = 6,61 (2,33; 18,74) в віковій групі 60-69 років; ВШ = 2,63 (1,74; 3,99) в віковій групі 70-79 років; ВШ = 1,69 (1,14; 2,51) в віковій групі 80 років і старші).

Роль АГ як фактора ризику наявності кальцифікації АК та КМК описана в більшості досліджень [67, 99, 124]. Нами було встановлено певні гендерні відмінності (дещо більше ВШ наявності кальцифікації АК при наявності АГ порівняно з нормотензивними пацієнтами у жінок порівняно з чоловіками (ВШ = 9,45 (4,41; 20,24) у жінок та ВШ = 7,61 (2,40; 24,13) у чоловіків)) та більшу значимість АГ як фактора ризику наявності поєднаної кальцифікації АК та КМК порівняно з ізольованою кальцифікацією АК як у чоловіків, так і у жінок ($ВШ_{ізол.АК}$ = 6,45 (2,04; 20,47) у чоловіків та $ВШ_{ізол.АК}$ = 7,14 (3,14; 16,25) у жінок, тоді як $ВШ_{поєдн.АК\ та\ КМК}$ = 23,29 (3,24; 167,35) у жінок, чоловіки без АГ не мали поєднаного ураження клапанів (частота реєстрації ізольованого ураження АК у чоловіків без АГ становила 2,7 %, при наявності АГ – 15,1 %, у жінок – 3,2 та 18,9 % відповідно, а частота реєстрації поєднаного ураження клапанів у чоловіків без АГ – 0 %, при наявності АГ – 3,1 %, у жінок – 0,5 та 11,2 % відповідно)).

У численних дослідженнях показано несприятливий вплив як кальцифікації АК (навіть без ознак стенозування), так і кальцифікації КМК на частоту кардіоваскулярних подій та рівень кардіоваскулярної смертності і смертності від усіх причин [68, 87, 92, 113, 120, 124, 125, 136, 139, 165]. При цьому, хоча як кальцифікацію АК пропонували вважати «вікном в коронарні артерії» [124], так і кальцифікацію КМК називали «вікном до генералізованого атеросклерозу» [30], але дослідження асоціації наявності кальцифікації АК і кальцифікації КМК з власне атеросклерозом коронарних артерій мали суперечливі результати, що

змушує дослідників і на теперішній час розглядати ці стани як вірогідно асоційовані з іншими факторами ризику кардіоваскулярних подій, такими як системне запалення чи метаболічні порушення [124]. Частина дослідників описували асоціацію кальцифікації клапанів з кальцифікацією коронарних артерій, але не з наявністю некальцинованих бляшок [95, 102, 156, 162], в частині досліджень було показано асоціацію кальцифікації коронарних артерій з судинною кальцифікацією інших (неклапанних) локалізацій, наприклад, з кальцифікацією кореня аорти [79], частина не отримували переконливих даних про наявність асоціації кальцифікації клапанів та коронарного атеросклерозу [42, 171], зрештою, частина дослідників свідчать про наявність такого зв'язку [30, 37].

У нашому дослідженні було отримано дані про відмінності асоціації ІХС та кальцифікації АК залежно від наявності АС – групи із «нестенозованою» кальцифікацією АК мали більшу порівняно із пацієнтами без кальцифікації частоту реєстрації ІХС (79,4 проти 68,2 % у чоловіків, $p = 0,001$; та 72,4 проти 50,6 % у жінок, $p < 0,001$), більшу частоту реєстрації ІМ (30,9 проти 25,4 % у чоловіків, $p = 0,095$; 18,7 проти 11,8 % у жінок, $p < 0,001$), і, відповідно, тенденцію до більшої частки ІМ серед різних форм ІХС (38,9 проти 37,3 % у чоловіків та 25,8 проти 23,3 % у жінок) (ці тенденції більш виразно прослідковувались у чоловіків порівняно з жінками), і при аналізі даних коронарографії – більш важке атеросклеротичне ураження коронарних судин (індекс важкості атеросклерозу коронарних судин (ІВАКС) 15,0 з кальцифікацією АК проти 6,0 балів без кальцифікації у чоловіків, $p < 0,001$; 11,0 проти 7,0 у відповідних групах у жінок, $p = 0,305$; результати отримано в підгрупах без АС та без ЦД). Підгрупи із поєднаною кальцифікацією клапанів мали тенденцію до більшої важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин порівняно з підгрупами з ізольованою кальцифікацією АК.

В той же час пацієнти з кальцифікацією АК та наявністю АС мали меншу порівняно з «нестенозованою» кальцифікацією АК частоту реєстрації ІХС (60,9 проти 89,7 %, $p < 0,001$ у чоловіків; 63,3 проти 78,1 % у жінок, $p = 0,001$) та

гострого ІМ (18,0 проти 27,8 %, p = 0,032 у чоловіків; 14,9 проти 25,9 %, p = 0,009 у жінок), і менш важкий атеросклероз коронарних артерій (ІВАКС 3,0 проти 14,0 балів у чоловіків, p<0,001; 1,0 проти 11,0 балів у жінок, p = 0,006), причому чим більшою була важкість АС, тим меншою – важкість коронарного атеросклерозу (ІВАКС при АС I ст., II ст. та III ст. відповідно 11,0 проти 7,0 проти 0 балів у чоловіків, $p_{AC\ I/AC\ III} < 0{,}001$; та 10,0 проти 0 проти 0 балів у жінок, $p_{AC\ I/AC\ III} = 0{,}006$). На нашу думку, наявність таких відмінностей може бути однією з причин розбіжностей між згадуваними вище дослідженнями – не в усі з них включали пацієнтів із наявністю АС. Відмінності у важкості коронарного атеросклерозу у пацієнтів з кальцифікацією АК залежно від наявності АС можуть бути зумовленими тим, що спричинений кальцифікацією АК АС не є генетично однорідним захворюванням – описані випадки «сімейного» АС з аутосомно-домінантним типом успадкування [133], невеликі генетичні дослідження демонстрували асоціації з різними генетичними порушеннями (генетичного поліморфізму аполіпопротеїнів AI, B та E, інтерлейкіну-10, NOTCH1 та ENPP1, сполучнотканинного фактору росту, рецептору хемокіну-5, ЛП (а)) [99], і різні генетичні варіанти можуть різною мірою бути асоційованими з ІХС. Це перегукується з результатами декількох досліджень, у яких було показано відмінності факторів ризику наявності АС залежно від фенотипу, зокрема від наявності чи відсутності супутньої ІХС – переважна більшість кардіоваскулярних факторів ризику мали вплив на розвиток асоційованого з ІХС АС, тоді як для розвитку АС, не асоційованого з ІХС, мали значення наявність двостулкового АС, ожиріння та порушення толерантності до глюкози [101, 143]. В нашому дослідженні такі фенотипи окремо не виділяли через відносно невелику кількість пацієнтів з АС, асоційованого з ІХС.

Були виявлені гендерні особливості факторів, асоційованих з ІХС та з важкістю коронарного атеросклерозу. У чоловіків наявність ІХС асоціювалась з ЦД та була зворотньо асоційована з наявністю та ступенем АС. У жінок наявність ІХС асоціювалась з ІМТ, наявністю ЦД, зниженням рШКФ та зворотньо – із наявністю та ступенем АС. Факторами, які впливали на важкість коронарного

атеросклерозу, у чоловіків були вік, рівень ЗХС, наявність кальцифікації АК та відсутність АС; у жінок – наявність поєднаної кальцифікації АК та КМК, ЦД, зниження рівня рШКФ та відсутність АС. Рівняння для прогнозування значення ІВАКС у чоловіків може бути представлене у вигляді:

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

Рівняння для прогнозування значення ІВАКС у жінок можна представити у вигляді:

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

Одним з найбільш значимих (як в плані впливу на тривалість та якість життя, так і в плані витратності оперативного лікування) наслідків кальцифікації АК є формування стенозу АК. Однак навіть в підгрупі пацієнтів з кальцифікацією АК без ознак стенозування АК спостерігали порушення функцій клапанів. Так, при порівнянні груп без кальцифікації та з наявністю кальцифікації АК без ознак стенозування АК в групах із кальцифікацією АК, як у чоловіків, так і у жінок, частіше реєстрували АР (29,5 проти 13,5 % у чоловіків, $p = 0{,}005$; 29,1 проти 14,5 % у жінок, $p = 0{,}013$), що свідчить про вплив наявності кальцифікації АК на рухову функцію АК.

Жінки з кальцифікацією АК без АС мали достовірно більші показники пікової швидкості крові та градієнту тиску на АК як порівняно з чоловіками з кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками без кальцифікації в обох аналізованих вікових групах (пікова швидкість на АК в групах жінок із кальцифікацією АК без АС молодших ніж 70 років – 1,5 (1,4; 1,6) м/с проти 1,3

(1,2; 1,5) м/с у жінок без кальцифікації, p < 0,001 та проти 1,4 (1,3; 1,6) м/с у чоловіків з кальцинозом АК без АС, p = 0,013; та у відповідних групах 70 років і старші – 1,5 (1,4; 1,7) м/с проти 1,5 (1,3; 1,6) м/с, p = 0,021 та проти 1,5 (1,3; 1,6) м/с, p = 0,001). Чоловіки з кальцифікацією АК мали лише тенденцію до більших значень пікової швидкості та градієнту тиску на АК порівняно з чоловіками без кальцифікації в групі молодших ніж 70 років, а в старшій віковій групі значення показників були практично співставними. Також при аналізі залежно від ступеню кальцифікації АК в віковій групі молодших ніж 70 років у групах з I ступенем кальцифікації жінки мали достовірно вищі порівняно з чоловіками показники швидкості току крові на АК (1,5 (1,4; 1,7) проти 1,4 (1,3; 1,6) м/с, p = 0,011). В декількох дослідженнях було показано більшу вираженість кальцифікації (оцінену по загальному об’єму кальцію при КТ) при АС у чоловіків порівняно з жінками і натомість більшиий ступінь фіброзу (оцінений гістологічно у видалених при протезуванні клапанах) у жінок [32, 100, 145]. Таким чином, можна говорити про гендерні відмінності формування АС при кальцифікації АК – більше значення фіброзу у жінок та ступеню кальцифікації АК у чоловіків уже на початкових стадіях формування АС. Про більшу схильність жінок до фіброзу може непрямо свідчити і відмінність ІЛП в групі з ізольованою кальцифікацією АК без ознак стенозування між чоловіками і жінками. В групі з поєднаною кальцифікацією клапанів ІЛП не відрізнявся, що може бути спричинене впливом МР, обумовленої кальцифікацією КМК, тоді як більші значення ІЛП у жінок порівняно з чоловіками в групі з ізольованою кальцифікацією АК без АС можуть свідчити про більш виражену діастолічну дисфункцію ЛШ у жінок порівняно з чоловіками (при аналізі виключали пацієнтів з ІМ, щоб уникнути впливу на показники постінфарктного ремоделювання). Порушення діастолічної функції ЛШ при кальцифікації АК було показане Ю.В.Федоровим, але гендерні аспекти не оцінювались [20]. Водночас слід зазначити, що в нашому дослідженні діастолічна функція міокарда прямо не оцінювалась, тому вищевикладене потребує подальших досліджень.

В частині випадків кальцифікація АК прогресує до стенозування АК. Поширеність кальцифікації АК неоднорідна, що пояснюють генетичними особливостями [133]. Крім того, дослідники прогнозують збільшення поширеності спричиненого кальцифікацією АК АС внаслідок збільшення кількості осіб старших вікових груп [58]. Тому дослідження поширеності АС є актуальним. В Україні подібне дослідження було проведене ще в 2002 році К.М. Амосовою та Ю.В. Федоровим. Як і в нашому дослідженні, оцінка поширеності кальцифікації АК та спричиненого нею АС проводилась при скринінговому ЕхоКГ дослідженні кардіологічних пацієнтів. Загальна поширеність АС в зазначеному дослідженні склала 2,4 % (11,2 % від загальної кількості пацієнтів із кальцифікацією АК) [20]. В нашому дослідженні АС, спричинений кальцифікацією АК, реєстрували у 6,3 % чоловіків та 7,4 % жінок, госпіталізованих у кардіологічне відділення, починаючи з вікової групи 50-59 років. Така відмінність в поширеності пов’язана, по-перше, з тим, що наявність хронічної ревматичної хвороби серця не була критерієм виключення в вищезгаданому дослідженні, оскільки оцінювалась в тому числі етіологічна структура вад серця, крім того, середній вік обстежуваних в дослідженні К.М. Амосової та Ю.В. Федорова був меншим порівняно з нашим дослідженням (56,8 ± 8,4 роки проти 63,7 ± 11,4 років). Частота реєстрації в нашому дослідженні зростала з віком, становлячи в вікових групах 50-59, 60-69, 70-79 та 80 років і старші відповідно 3,1, 7,1, 12,4 та 14,0 % у чоловіків та 1,2, 4,9, 12,6 та 18,2 % у жінок. У великому метааналізі, де досліджували поширеність АС у осіб похилого віку (старших за 75 років), загальна поширеність легкого, середньоважкого та важкого АС становила 12,4 %, що є співставним з нашими даними [123].

Частота реєстрації різних ступенів важкості АС в різних вікових групах мала гендерні особливості. Так, частка АС III ступеня в групі чоловіків 80 років і старших мала виразну тенденцію до зниження порівняно з попередньою віковою групою (1,0 проти 2,8 %), тоді як в групах жінок частота реєстрації АС III з віком продовжувала збільшуватися (4,0 проти 2,3 %). Можна припустити, що жінки краще порівняно з чоловіками адаптуються до гемодинамічних змін при АС, і

наявність АС III ступеня меншою мірою впливає на тривалість життя у жінок, ніж у чоловіків.

M. Toyofuku et al., спостерігаючи пацієнтів з важким АС, повідомляли про гендерні відмінності – в усіх вікових групах починаючи з віку 65 років рівень 5-річної смертності від усіх причин у чоловіків був вищим порівняно з жінками, при тому, що жінки частіше мали симптомний перебіг, що, як було раніше показано, суттєво впливає на тривалість життя. Ці дані також можуть свідчити про кращу порівняно з чоловіками адаптацію жінок до гемодинамічних навантажень при АС [160].

Чоловіча стать є одним з факторів, які асоційовані із формуванням АС у пацієнтів із кальцифікацією АК за даними більшості дослідників [99, 124]. В нашому дослідженні було отримано дані про те, що жінки мали більш низьке порівняно з чоловіками ВШ наявності АС в усіх вікових категоріях, за винятком групи 80 років і старших, де частота реєстрації АС була співставною ($ВШ_{жін/чол}$ = 0,39 (0,13; 1,18) в групі 50-59 років, $ВШ_{жін/чол}$ = 0,50 (0,29; 0,88) в групі 60-69 років, $ВШ_{жін/чол}$ = 0,64 (0,40; 1,03) в групі 70-79 років, $ВШ_{жін/чол}$ = 0,96 (0,45; 2,06) в групі 80 років і старші). Можна припустити, що відсутність гендерних відмінностей в старших вікових групах спричинена більш високим порівняно з жінками рівнем смертності у чоловіків з АС.

При аналізі швидкісних показників току крові на АК залежно від ступеня кальцифікації АК та статі як у чоловіків, так і у жінок середній вік в групах з II ступенем кальцифікації АК був достовірно вищим порівняно з групами з I ступенем кальцифікації і практично не відрізнявся між групами з II і III ступенем (63,9 ± 10,1 проти 69,5 ± 9,6 проти 69,3 ± 9,6 років в групах чоловіків із кальцифікацією АК I ст., II ст. та III ст. відповідно, $p_{КАК\ I/КАКII} < 0,001$, $p_{КАК\ II/КАКIII} = 0,864$; 70,1 ± 10,1 проти 73,8 ± 8,6 проти 74,4 ± 7,8 років в групах жінок із кальцифікацією АК I ст., II ст. та III ст. відповідно, $p_{КАК\ I/КАКII} = 0,003$, $p_{КАК\ II/КАКIII} = 0,618$), що дозволяє припустити різну швидкість прогресування ступеню кальцифікації АК на початкових стадіях та на стадії вираженої кальцифікації. Дані популяційного дослідження Tromsø Study свідчать про

відмінності швидкості гемодинамічного прогресування АС залежно від ступеня, а саме меншу швидкість у осіб із легким порівняно з середньоважким та важким АС [66]. Існуючі літературні дані свідчать, що практично всі пацієнти, які матимуть навіть незначний ступінь обструкції, прогресуватимуть до необхідності протезування АК, і якщо на початку формування АС у пацієнтів із кальцифікацією АК мають вплив деякі фактори кардіоваскулярного ризику, то при прогресуванні АС швидкість прогресування більшою мірою залежить від ступеня кальцифікації АК («кальцій породжує кальцій») [124, 131, 135, 147].

При аналізі в групах молодших ніж 70 років та 70 років і старших у чоловіків в обох вікових групах показники току крові на АК були більшими в групах з більшим ступенем кальцифікації порівняно з групами з меншим ступенем кальцифікації (3,6 (2,7; 5,0) проти 1,5 (1,4; 1,9) проти 1,4 (1,3; 1,6) м/с в групах молодших ніж 70 років з кальцифікацією АК III ст., II ст. та I ст. відповідно, $p < 0,001$; 2,9 (2,3; 4,5) проти 1,5 (1,4; 1,7) проти 1,4 (1,2; 1,7) м/с в групах 70 років і старших із кальцифікацією АК III ст., II ст. та I ст. відповідно, $p < 0,001$). Жінки мали практично співставні показники швидкості току крові на АК в групах з I та II ступенями кальцифікації і достовірно вищі показники в групах з III ступенем кальцифікації порівняно з II ступенем (3,7 (2,3; 4,9) проти 1,5 (1,4; 1,7) проти 1,5 (1,4; 1,7) м/с в групах молодших ніж 70 років з кальцифікацією АК III ст., II ст. та I ст. відповідно, $p_{КАК\ III/КАК\ II} < 0,001$, $p_{КАК\ II/КАК\ I} = 0,348$; 2,9 (2,4; 3,9) проти 1,6 (1,4; 1,9) проти 1,6 (1,4; 1,8) м/с в відповідних групах 70 років і старших, $p_{КАК\ III/КАК\ II} < 0,001$, $p_{КАК\ II/КАК\ I} = 0,108$). Ці дані дають можливість припустити наявність гендерних особливостей формування та прогресування АС, тобто обговорюване вище більше значення фіброзу при формуванні АС при кальцифікації АК у жінок.

При тому, що частота реєстрації АС серед усіх обстежуваних під час скринінгового дослідження пацієнтів зростала в кожній віковій групі порівняно з попередньою як у чоловіків, так і у жінок, при аналізі частки АС серед пацієнтів із кальцифікацією АК спостерігали гендерні особливості динаміки частоти в вікових групах. Так, якщо у жінок як при ізольованій кальцифікації АК, так і при

поєднаній кальцифікації клапанів, частка пацієнток з АС серед тих, що мали кальцифікацію АК, зростала в кожній віковій групі порівняно з попередньою, то чоловіки в віковій групі 80 років і старші мали виразну тенденцію до зменшення частки пацієнтів із АС, особливо в групі з наявністю поєднаної кальцифікації АК та КМК (38,7 проти 43,0 % в вікових групах 80 років і старших та 70-79 років при ізольованій кальцифікації АК та 28,6 проти 52,9 % у відповідних вікових групах при наявності супутньої кальцифікації КМК). Можна думати про більш несприятливий перебіг поєднаної кальцифікації АК та КМК у чоловіків порівняно з жінками.

В попередніх дослідженнях було показано асоціацію наявності кальцифікації КМК [30, 111] із кальцифікацією АК та спричиненим кальцифікацією АС, особливо масивною кальцифікацією КМК [86]. В нашому дослідженні наявність супутньої кальцифікації КМК у чоловіків достовірно збільшувала ВШ наявності АС лише у віковій категорії 50-69 років (ВШ = 2,00 (1,07; 3,72)), тоді як у жінок вплив прослідковували в обох досліджуваних вікових категоріях ($ВШ_{50\text{-}69р}$ = 2,32 (1,07; 5,02) та $ВШ_{70р.\ і\ старші}$ = 2,09 (1,28; 3,40)). При оцінці додаткового впливу наявності масивної кальцифікації КМК на наявність АС у пацієнтів з поєднаною кальцифікацією АК та КМК було виявлено, що достовірне підвищення ВШ наявності АС мало місце лише в групі чоловіків віком 50-69 років (ВШ = 7,50 (2,06; 27,25)), але у старших чоловіків і у жіночих групах достовірного впливу виявлено не було.

Наявність спричиненого кальцифікацією АС закономірно призводить до ремоделювання міокарду внаслідок перевантаження тиском – формування гіпертрофії з наступною дилятацією, коли компенсаторні можливості вичерпані. Ми досліджували вплив на міокард кальцифікації АК без ознак стенозування, виключивши пацієнтів з ІМ в анамнезі. В групах із поєднаною кальцифікацією клапанів закономірно реєстрували більші значення ІЛП (2,3 (2,2; 2,5) проти 2,1 (1,9; 2,3) см/м^2 у чоловіків, $p < 0,001$; 2,3 (2,1; 2,5) проти 2,2 (1,9; 2,4) см/м^2 у жінок, $p = 0,229$), зважаючи на більшу частоту МР при наявності супутньої

кальцифікації КМК. Але практично в усіх групах без наявності АС жінки мали достовірно більші або принаймні тенденцію до більших значень ІЛП порівняно з чоловіками при співставній частоті МР (2,2 (1,9; 2,5) проти 2,1 (1,9; 2,3) см/м^2 в групі без кальцифікації, p = 0,213; 2,3 (2,0; 2,5) проти 2,2 (1,9; 2,4) см/м^2 в групі з кальцифікацією АК, p = 0,012). Це може свідчити про частіший розвиток діастолічної дисфункції у жінок порівняно з чоловіками, зважаючи на згадувані вище дослідження, які виявляли більшу схильність жінок до розвитку фіброзу [32,100,145]. Крім того, практично в усіх аналізованих підгрупах незалежно від наявності кальцифікації АК, типу ураження клапанів, наявності АС жінки мали більшу порівняно з чоловіками ВТМ (0,43 (0,38; 0,49) проти 0,41 (0,35;0,44) в групі без кальцинозу, p = 0,156; 0,48 (0,42; 0,53) проти 0,44 (0,38; 0,50) в групі з ізольованою кальцифікацією АК без АС, p = 0,007; 0,48 (0,43; 0,53) проти 0,43 (0,36; 0,49) в групі з поєднаною кальцифікацією без АС, p = 0,001; 0,50 (0,44; 0,55) проти 0,45 (0,38; 0,51) в групі з АС, p < 0,001) і більші частки КГ ЛШ (44,8 проти 13,9 % в групі без кальцифікації, p = 0,004; 61,5 проти 30,7 % в групі з ізольованою кальцифікацією АК без АС, p < 0,001; 64,8 проти 30,9 % в групі з поєднаною кальцифікацією без АС, p < 0,001; 73,9 проти 48,3 % в групі з АС, p < 0,001), що теж впливає на погіршення діастолічної функції. В нашому дослідженні ми не оцінювали діастолічну функцію ЛШ. При обстеженні пацієнтів з кальцифікацією АК без супутньої АГ та ІХС Ю.В. Федоров та співавт. описували більш виражене порівняно із практично здоровими пацієнтами співставного віку порушення діастолічної функції ЛШ та достовірно більші розміри ЛП [20].

При наявності кальцифікації АК навіть без ознак АС достовірно більшою порівняно з групами без кальцифікації була ВТМ (0,44 (0,38; 0,49) проти 0,41 (0,35;0,44) у чоловіків, p = 0,035; 0,48 (0,43; 0,53) проти 0,43 (0,38; 0,49) у жінок, p = 0,028), частіше реєстрували КГ ЛШ (30,8 проти 13,9 % у чоловіків, p = 0,031; 62,9 проти 44,8 % у жінок, p = 0,066), і були гіршими показники систолічної функції (тенденція до більш низьких значень ФС середнього шару міокарда ЛШ), що свідчить про вплив кальцифікації не лише на клапани, а й про

несприятливий вплив кальцифікації АК навіть без порушення функції клапанів на міокард. Формування гіпертрофії міокарда опосередковується серед інших факторів активацією РААС [40], і причетність РААС до патогенезу кальцифікації клапанів серця було показано в ряді досліджень [78, 119], що може пояснювати отримані результати.

При аналізі структурно-функціональних показників міокарда ЛШ у пацієнтів із кальцифікацією АК без АС наявність супутньої кальцифікації КМК у чоловіків мала більш несприятливий вплив порівняно з жінками. Жінки практично не мали відмінностей залежно від типу ураження клапанів, тоді як чоловіки при наявності супутньої кальцифікації КМК мали більші розміри ЛШ (ІКДР – 2,8 (2,6; 3,1) проти 2,6 (2,4; 2,8) см/м^2, p = 0,017; ІКСР – 1,9 (1,7; 2,3) проти 1,8 (1,5; 1,9) см/м^2, p = 0,007), гірші показники систолічної функції (ФВ – 56,0 (48,0; 65,0) проти 61,0 (54,0; 70,0) % , p = 0,022), більші розміри ІПШ (1,3 (1,2; 1,5) проти 1,3 (1,0; 1,4) см/м^2, p = 0,038) та тенденцію до більших значень $P_{сист}$ЛА, більшу частку ЕГ ЛШ (38,1 проти 20,5 %, p = 0,032) як порівняно з чоловіками з ізольованою кальцифікацією АК, так і порівняно з жінками з поєднаною кальцифікацією (у жінок з поєднаною кальцифікацією АК та КМК ІКДР – 2,7 (2,4; 2,9) см/м^2, p = 0,045; ІКСР – 1,7 (1,5; 1,9) см/м^2, p = 0,004; ФВ – 64,0 (60,0; 71,0) %, p < 0,001; частка ЕГ ЛШ – 15,5 %, p = 0,007).

В групах із наявністю АС чоловіки також порівняно із жінками мали більші розміри порожнин серця, тенденцію до більш високого $P_{сист}$ЛА, гірші показники систолічної функції і більшу частку ЕГ ЛШ. Це особливо чітко прослідковувалось в групах із ізольованою кальцифікацією АК (ІКДР – 2,9 (2,6; 3,1) проти 2,6 (2,5; 2,9) см/м^2, p = 0,005; ІКСР – 2,0 (1,6; 2,3) проти 1,8 (1,6; 1,9) см/м^2, p = 0,008; ІПШ – 1,4 (1,1; 1,6) проти 1,2 (1,1; 1,4) см/м^2, p = 0,074; ФВ – 57,0 (48,0; 64,0) проти 63,0 (58,0; 70,0) %, p = 0,004; частка ЕГ 41,8 проти 12,8 %, p = 0,003), тоді як групи чоловіків і жінок із поєднаною кальцифікацією клапанів і АС практично не відрізнялися за розмірами камер серця між собою, хоча систолічна функція ЛШ у чоловіків була гіршою порівняно з жінками незалежно від типу ураження клапанів (57,0 (48,0; 64,0) проти 63,0 (58,0; 70,0) % при ізольованій кальцифікації

АК та АС, p = 0,004; 57,5 (46,0; 62,0) проти 63,0 (58,0; 68,5) % при поєднаній кальцифікації та АС, p < 0,001). Це може свідчити про гіршу адаптацію міокарда до навантаження у чоловіків порівняно з жінками, хоча слід брати до уваги те, що чоловіки з АС мали достовірно більші порівняно з жінками з АС показники швидкості току крові та градієнту тиску на АК. Вплив статі на відмінності адаптивної відповіді на міокард було продемонстровано в декількох дослідженнях, проведених у пацієнтів з важким АС – жінки мали тенденцію до формування концентричних моделей, тоді як чоловіки – до ексцентричної гіпертрофії [49, 61]. В той же час ще в одному дослідженні було показано, що у пацієнтів з АС гіпертрофія ЛШ була лише слабко пов'язана з гемодинамічною важкістю обструкції, а залежала від таких факторів, як вік, стать, генетичні та метаболічні фактори та наявність супутніх ІХС та АГ [63].

Наявність супутньої кальцифікації КМК у пацієнтів з кальцифікацією АК в нашому дослідженні асоціювалась із більш важкою кальцифікацією АК (r_{rb} = 0,199, p < 0,001 у чоловіків та r_{rb} = 0,261, p < 0,001 у жінок), більшою частотою порушень функції АК (як АС, так і АР, і комбінованого ураження АК (АС та АР)) як у чоловіків, так і у жінок, та із достовірно більшою частотою реєстрації МР (84,4 проти 63,3 % у чоловіків, p < 0,001; 78,6 проти 63,5 % у жінок, p = 0,001). Окрім описаного вище впливу наявності кальцифікації КМК на збільшення ВШ наявності АС у пацієнтів із кальцифікацією АК, в групах з наявністю АС незалежно від статі при наявності поєднаного ураження клапанів пацієнти мали тенденцію до більшої пікової швидкості та більшого градієнту тиску на АК, тобто до більш важкого АС. Наявність кальцифікації КМК, і особливо масивної кальцифікації КМК, у пацієнтів з невисоким ступенем кальцифікації АК, асоціювалась з порушеннями провідності, що потребували імплантації ШВР. Крім того, як було зазначено вище, у пацієнтів з кальцифікацією АК без наявності АС супутня кальцифікація КМК асоціювалася з більш важким атеросклеротичним ураженням коронарних судин. Таким чином, наявність супутньої кальцифікації КМК збільшувала ризик несприятливих наслідків кальцифікації АК (як формування АС, так і розвиток порушень

провідності). Також, враховуючи гендерні особливості структурно-функціональних змін міокарда при наявності кальцифікації КМК та динаміку частоти реєстрації АС в різних вікових групах, описані вище, можна думати про більш несприятливий перебіг поєднаної кальцифікації АК та КМК у чоловіків порівняно з жінками.

Супутню кальцифікацію КМК в нашому дослідженні частіше реєстрували у жінок (8,5 проти 2,5 %, $p < 0,001$), що узгоджується з даними попередніх досліджень [28, 30]. Наявність кальцифікації КМК асоціювалась з віком ($r_{pb} = 0,116$, $p < 0,05$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,121$, $p < 0,05$ у жінок), на відміну від наявності масивної кальцифікації КМК. Асоціативний зв'язок був слабким, що можна пояснити тим, що в даному випадку оцінювали наявність супутньої кальцифікації КМК у пацієнтів з кальцифікацією АК, тобто вже у вікових пацієнтів. Чоловіки мали асоціативний зв'язок наявності кальцифікації КМК із зниженням рШКФ (при рШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2 ВШ = 1,85 (1,17; 2,94)) (асоціацію наявності кальцифікації КМК із зниженням ШКФ описували ряд авторів [28, 141]), тоді як жінки – із наявністю ЦД (ВШ = 1,82 (1,11; 2,99)) (про зв'язок кальцифікації КМК з наявністю ЦД та підвищенням ІМТ повідомляли також інші автори [65, 89]). Також жінки мали асоціативний зв'язок наявності кальцифікації КМК із зниженням МЩКТ (при наявності остеопорозу ВШ = 4,08 (1,03; 16,23), тоді як у чоловіків спостерігали лише тенденцію ($r_{pb} = (-0,136)$, $p > 0,05$). Подібні дані повідомлялися в попередніх дослідженнях [59, 107, 110, 151].

Наявність масивної кальцифікації КМК як у чоловіків, так і у жінок асоціювалась із збільшенням ІМТ ($r_{pb} = 0,160$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,109$, $p < 0,05$ у жінок) і із зниженням рівня фетуїну А ($r_{pb} = (-0,293)$, $p < 0,05$ у чоловіків та $r_{pb} = (-0,201)$, $p = 0,111$ у жінок), тоді як у жінок – із зниженням рівня рШКФ ($r_{pb} = (-0,150)$, $p < 0,01$), у чоловіків – із рівнем ЗХС (на межі статистичної значимості, $r_{pb} = 0,307$, $p \geq 0,05$). Асоціацію наявності масивної кальцифікації КМК із ступенем кальцифікації АК спостерігали лише у чоловіків ($r_{rb} = 0,157$, $p < 0,001$).

Фетуїн А вважається потенційним циркулюючим інгібітором ектопічної кальцифікації, і можливість асоціації зниження рівня фетуїну А з кальцифікацією АК досліджували ряд авторів. Було описано асоціацію зниженого рівня фетуїну А з наявністю кальцифікації АК, кальцифікації КМК та АС [45, 90] та більш швидким прогресуванням АС у пацієнтів, що не потребували діалізу [93, 109], в той же час N. Kubota et al. (2016) не виявили зв'язку рівня фетуїну А із прогресуванням АС [96]. В нашому дослідженні рівень фетуїну А, окрім асоціації з наявністю масивної кальцифікації КМК, мав тенденцію до більш низьких значень при наявності АС (27,2 (22,2; 29,3) проти 28,7 (17,8; 31,1) нг/мл у чоловіків; 25,5 (23,8; 29,4) проти 27,2 (23,4; 29,5) нг/мл у жінок), але ці відмінності не досягали рівня статистичної значимості ($p > 0,121$).

Як було зазначено вище, АС, будучи клінічно дуже значимим наслідком кальцифікації АК, розвивається не у всіх пацієнтів з кальцифікацією АК. Хоча вплив генетичних факторів доведений в багатьох дослідженнях [36, 132, 133, 148], і найбільш значимим фактором ризику є аномалії розвитку АК (двостулковий АК) [99, 124], в той же час не менша кількість досліджень демонструє вплив деяких факторів кардіоваскулярного ризику [99]. АС, який раніше вважався дегенеративним захворюванням, вже давно розглядається як активний і потенційно керований процес. Більше того, статистичне дослідження, проведене в країні з високим економічним розвитком і розвиненою профілактичною медициною (Шведське популяційне дослідження), продемонструвало поряд із зниженням частоти реєстрації основних кардіоваскулярних захворювань і рівня смертності від них, також і зменшення частоти реєстрації спричиненого кальцифікацією АС [104].

Дослідження патогенезу спричиненого кальцифікацією АС дозволили виділити дві фази розвитку – початкову фазу та фазу прогресування із різними факторами, які мають вплив на перебіг патологічного процесу. Якщо фаза інціації має певну подібність до атеросклеротичного процесу (ендотеліальна дисфункція, ліпідна інфільтрація та запалення), то в фазі прогресування розвиток фіброзу та кальцифікації є самопідтримуючим процесом. Відповідно описані в дослідженнях

асоційовані із розвитком АС фактори кардіоваскулярного ризику (чоловіча стать, тютюнопаління, АГ, гіперхолестеринемія, ожиріння, метаболічний синдром, ЦД та підвищений рівень ЛП (а)) мають значення в початковій фазі формування АС, тоді як фаза прогресування опосередковується білками, які приймають участь у регуляції хондро- та остеогенезу, і дослідження, в яких вивчали вплив різних факторів на швидкість прогресування уже сформованого АС, демонстрували в основному значення початкової важкості АС та ступеню кальцифікації АК (чим вираженіша кальцифікація, тим швидше вона прогресує), іншими факторами є порушення функції нирок, тютюнопаління, підвищений рівень ЛП (а) та АГ [62, 99, 131, 135, 147, 159]. Із наявністю двох фаз патологічного процесу пов'язують відсутність переконливих результатів досліджень, які вивчали вплив статинів на прогресування АС [51, 56, 138], оскільки більшість пацієнтів в них мали уже сформований АС. Натомість в субдослідженні SEAS, де вплив статинів та езетимібу оцінювали в підгрупі з невисоким ступенем АС, було показано позитивний вплив гіпохолестеринемічної терапії [76].

Враховуючи наявність двох фаз розвитку кальцифікованого АС, у нашому дослідженні ми окремо оцінювали фактори, асоційовані з наявністю початкових ступенів АС у пацієнтів з кальцифікацією АК (виключивши пацієнтів із середньоважким та важким АС), і окремо – фактори, асоційовані із важкістю АС у групі пацієнтів із сформованим АС.

При аналізі у групі із вже існуючим АС вік, тютюнопаління, рівень ЗХС, СК, рШКФ та наявність ЦД не були асоційовані з важкістю АС ні у чоловіків, ні у жінок, натомість пікова швидкість кровотоку на АК як у чоловіків, так і у жінок корелювала із ступенем кальцифікації АК ($r_s = 0{,}359$, $p < 0{,}001$ у чоловіків та $r_s = 0{,}292$, $p < 0{,}001$ у жінок) та була асоційована з наявністю масивної кальцифікації КМК ($r_{pb} = 0{,}248$, $p < 0{,}001$ у чоловіків та $r_{pb} = 0{,}138$, $p < 0{,}05$ у жінок), що узгоджується з даними попередніх досліджень про відсутність впливу факторів кардіоваскулярного ризику в фазі прогресування АС.

При аналізі факторів, асоційованих із наявністю початкових ступенів АС у пацієнтів із кальцифікацією АК (виключаючи пацієнтів з середньоважким та

важким АС), тобто факторів, потенційно асоційованих з фазою «ініціації» АС, ми отримали дані про асоціацію з віком лише у жінок, тоді як у чоловіків вік достовірно не асоціювався з наявністю початкових ступенів АС ($r_{pb} = 0,092$, $p > 0,05$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,138$, $p < 0,05$ у жінок). Це може свідчити про більшу роль генетичних факторів у чоловіків. Непрямо про більшу роль генетичної схильності саме у чоловіків може свідчити також і те, що рівень ЛП (а) в нашому дослідженні був значимо асоційованим з наявністю АС у чоловіків ($r_s = 0,487$, $p<0,001$) на відміну від жінок (у великих популяційних генетичних дослідженнях було показано підвищення ризику АС, зумовленого кальцифікацією АК, при генетично опосередкованому підвищенні рівня ЛП (а) [88]).

Закономірно асоціювалась із наявністю АС ступінь кальцифікації АК ($r_{rb} = 0,568$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_{rb} = 0,578$, $p < 0,001$ у жінок). Розрахована вірогідність наявності АС при кальцифікації АК I ступеня становила у чоловіків 1,9 % (чутливість моделі – 50,0 %, специфічність – 99,6 %, $p < 0,001$), у жінок – 0,9 % (чутливість моделі – 49,6 %, специфічність – 100,0 %, $p < 0,001$), а при наявності кальцифікації АК III ступеня – у чоловіків 86,7 % і у жінок 92,7 %, тобто, при наявності кальцифікації АК I ступеня наявність АС була малоймовірною, а при кальцифікації АК III ступеня – дуже вірогідною. Тому в подальшому оцінювали вплив виявлених факторів на наявність АС у пацієнтів із кальцифікацією АК II ступеня. У чоловіків із кальцифікацією АК II ступеня фактором, який підвищував вірогідність наявності АС, було тютюнопаління (вірогідність наявності початкових ступенів АС збільшувалась при тютюнопалінні в анамнезі з 14,1 % до 47,4 % (чутливість моделі 15,0 %, специфічність – 98,1 %, $p < 0,001$)), що, як відомо, є фактором, який посилює деградацію сполучної тканини. В нашому дослідженні кількість жінок, які мали тютюнопаління в анамнезі, була невеликою і недостатньою для підтвердження статистично значимих асоціацій. Слід, однак, зазначити, що всі жінки, які палили, мали певний ступінь стенозування АК. Ми не виявили асоціації тютюнопаління з важкістю АС, як було викладено вище. Попередні дослідження впливу тютюнопаління на прогресування мали суперечливі результати – автори більш

ранніх досліджень відмічали зв'язок швидкості прогресування АС з тютюнопалінням [114, 129], хоча в дослідженні M. Briand et al. (2006) ці дані не підтвердились [46]. Ці дослідження, однак, відрізнялися за складом пацієнтів – якщо в перші два були включені пацієнти з початковим ступенем АС, то дослідження M. Briand et al. мало критерієм включення наявність АС як мінімум середнього ступеню важкості. Тобто, можна говорити про вплив тютюнопаління переважно на ранніх етапах формування АС.

Ми не отримали переконливих даних про вплив атерогенних змін ліпідів на наявність початкових ступенів АС, окрім асоціації підвищеного рівня ТГ у жінок ($r_{pb} = 0{,}473$, $p < 0{,}001$). З одного боку, слід враховувати, що дослідження було проведене на вибірці пацієнтів, які мали кардіоваскулярні захворювання, і переважна більшість пацієнтів вже мала проатерогенну ліпідограму. Результати порівняння із групою пацієнтів з нормальною ліпідограмою могли б відповідно бути іншими. Але, з іншого боку, дані літератури щодо впливу дисліпідемії на формування АС суперечливі – хоча переважна більшість авторів схиляється до визнання ролі атерогенної дисліпідемії як фактора ризику АС [81, 99, 124, 148], деякі автори не знаходили зв'язку наявності атерогенної дисліпідемії із збільшенням ступеня кальцифікації АК [108, 114]. D.S. Owens et al. (2008), аналізуючи дані пацієнтів без кардіоваскулярних захворювань, які були включені в велике популяційне дослідження MESA, отримали дані про вікові відмінності асоціації підвищеного рівня ліпідів та наявності кальцифікації АК – підвищений рівень ХС ЛПНЩ мав значення як фактор ризику лише в віковій групі до 65 років, і, крім того, жоден показник ліпідограми не був асоційований із важкістю кальцифікації АК [126]. Ще в одному дослідженні були отримані результати, які свідчили про вплив атерогенної дисліпідемії на наявність АС лише в групі пацієнтів з АС, асоційованим з ІХС [101].

Дані попередніх досліджень стосовно асоціації підвищеного рівня ТГ та АС суперечливі [147]. В той же час підвищений рівень ТГ може бути компонентом метаболічного синдрому. В ряді досліджень було показано асоціацію наявності метаболічного синдрому з АС [46, 114]. Цікаво, що у цитованому вище

дослідженні D.S. Owens et al. рівень ТГ на відміну від ХС ЛПНЩ підвищував відносний ризик наявності кальцифікації АК у віковій групі 65 років і старших [126]. В нашому дослідженні не верифікували діагноз метаболічного синдрому за індексом HOMA, але враховуючи те, що переважна більшість пацієнтів мала підвищений АТ, атерогенну дисліпідемію – підвищений рівень ТГ може розглядатися як компонент метаболічного синдрому. Ми отримали дані про статистично значимий вплив рівня ТГ на підвищення вірогідності наявності АС лише у жінок (вірогідність становила більше 50 % при рівні ТГ понад 1,9 ммоль/л, і кожне наступне підвищення рівня ТГ на 0,5 ммоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 15 % (чутливість моделі 68,0 %, специфічність – 82,4 %, $p < 0,001$)), хоча чоловіки з АС також мали тенденцію до більш високого рівня ТГ порівняно з чоловіками без АС.

Ліпопротеїн (а) на сьогодні розглядається як визнаний незалежний фактор кардіоваскулярного ризику, і в ряді досліджень показано його вплив як на наявність і активність кальцифікації АК, так і на прогресування кальцифікації АК до ступеня АС, так і на темпи прогресування АС [88, 94, 168, 173, 174]. У великому популяційному дослідженні EPIC рівень ЛП (а) понад 50 мг/дл асоціювався з наявністю АС незалежно від віку, статі та наявності ІХС [178]. У нашому дослідженні було отримано дані про вплив підвищеного рівня ЛП (а) на збільшення вірогідності наявності АС лише у чоловіків (вірогідність наявності АС становила більше 50 % при рівні ЛП (а) понад 0,44 г/л, і кожне наступне підвищення рівня ЛП (а) на 0,05 г/л збільшувало вірогідність наявності АС на 4 % (чутливість моделі 62,5 %, специфічність – 80,0 %, $p = 0,001$)). Рівень, при якому вірогідність наявності АС становила більше 50 %, практично співпадає з даними попередніх дослідників. Відсутність статистично достовірного зв’язку рівня ЛП (а) та наявності АС у жінок може бути зумовлена невеликими розмірами аналізованої вибірки, значною варіабельністю рівня ЛП (а) в популяції, і, можливо, генетичними особливостями обстежуваної вибірки, оскільки асоціація рівня ЛП (а) та АС досліджувалася в тому числі в генетичних дослідженнях, які продемонстрували вплив генетичного поліморфізму ЛП (а) [36, 88, 132, 157]. Крім

того, в уже згадуваному дослідженні EPIC при аналізі в підгрупах залежно від рівня ЛПНЩ достовірне підвищення ризику АС спостерігали лише в підгрупах з рівнем ЛПНЩ до 190 мг/дл, тоді як при підвищеному рівні ЛПНЩ значимого впливу на наявність АС не було виявлено [178]. В нашому дослідженні в підгрупах з АС рівень ЛПНЩ у жінок мав виразну тенденцію на межі статистичної значимості до більш високих порівняно з чоловіками значень. В літературі описано також різну силу впливу рівня ЛП (а) в різних вікових групах. Так, при дослідженні впливу рівня ЛП (а) на прогресування АС було показано значиме підвищення швидкості прогресування при більш високих рівнях ЛП (а) в групі молодше 57 років, тоді як в старшій групі швидкість прогресування не залежала від рівня ЛП (а) [47]. Ми оцінювали не швидкість прогресування, але середній вік пацієнтів включених в наше дослідження, був понад 70 років, що теж може змінювати силу впливу досліджуваного показника.

Підвищення рівня СРП в плазмі у нашому дослідженні було значимим фактором, який підвищував вірогідність наявності АС у пацієнтів з кальцифікацією АК, як у чоловіків, так і у жінок (у чоловіків критичним рівнем СРП був понад 5,2 мг/л, і кожне наступне підвищення рівня СРП на 0,5 мг/л збільшувало вірогідність наявності АС на 5 % (чутливість моделі 79,2 %, специфічність – 83,3 %, $p < 0,001$); у жінок відповідно – понад 6,3 мг/л, і кожне наступне підвищення рівня СРП на 0,5 мг/л збільшувало вірогідність наявності АС на 5 % (чутливість моделі 56,0 %, специфічність – 82,4 %, $p < 0,001$)). Дані літератури стосовно впливу підвищення рівнів маркерів системного запалення на розвиток кальцифікації АК, АС та швидкість прогресування АС суперечливі. Рядом авторів показано підвищення плазменного та місцевого (в клапанах, видалених при протезуванні) рівнів СРП та зниження рівня СРП після протезування АК [71, 74, 146]. З іншого боку, G.M. Novaro et al. [118] не виявляли асоціації підвищеного рівня СРП ані з наявністю кальцифікації АК, ані з розвитком АС у пацієнтів з кальцифікацією АК. Деякі автори вважають СРП маркером саме «розгорнутої» стадії кальцинуючої хвороби клапанів серця – незважаючи на те, що запалення є ознакою найбільш ранньої фази, власне

початку кальцифікації, плазменний рівень може бути занадто малим, щоб бути виявленим, подібно до того, що СРП є прогностичним маркером несприятливого перебігу атеросклерозу коронарних судин, але не маркером субклінічного ураження артерій [150]. В нашому дослідженні рівень СРП також корелював із ступенем кальцифікації АК (r_s = 0,357, p = 0,007 у чоловіків та r_s = 0,368, p = 0,004 у жінок).

Гіперурикемія вже протягом тривалого часу розглядається як фактор, що підвищує ризик серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин [176]. Незважаючи на те, що в дослідженні NHANES III в 2014 році не було отримано даних про асоціацію рівня СК з кардіоваскулярною смертністю [175], в декількох пізніших великих популяційних дослідженнях та метааналізах було переконливо продемонстровано вплив гіперурикемії на збільшення рівня кардіоваскулярної смертності та смертності від усіх причин [97, 134, 161, 164]. Причому в декількох дослідженнях було показано нелінійний характер такої залежності і гендерні особливості – чоловіки мали U-подібний зв’язок рівня СК та рівня кардіоваскулярної смертності, тобто наявність як гіперурикемії, так і гіпоурикемії підвищувала ризик, тоді як жінки – J-подібний зв’язок [97, 161]. У великому популяційному дослідженні URRAH рівнем СК, який підвищує ризик кардіоваскулярної смертності, було названо 5,6 мг/дл (0,330 ммоль/л) [164], в дослідженні Д.В. Молодана описана асоціація наявності порушення ендотеліальної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з рівнем СК понад 0,314 ммоль/л [16]. Стосовно кальцифікації АК в дослідженні B. Demir et al. було описано взаємозв’язок ступеню важкості АС, спричиненого кальцифікацією, із рівнем СК [60].

У нашому дослідженні як у чоловіків, так і у жінок, групи з АС мали достовірно вищий рівень СК і при проведенні бінарної логістичної регресії у чоловіків із кальцифікацією АК рівень СК понад 0,340 ммоль/л виявився фактором, який достовірно підвищував вірогідність наявності АС (кожне наступне підвищення рівня СК на 0,05 ммоль/л понад 0,340 ммоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 8 % (чутливість моделі 58,3 %, специфічність –

80,0 %, $p < 0,006$)). При цьому рівні рШКФ були меншими в групах пацієнтів з наявністю АС, що могло бути причетним до підвищення рівнів СК в цих групах, і були дещо нижчими у жінок порівняно з чоловіками як в групах без АС, так і при наявності АС. У жінок зниження рШКФ підвищувало вірогідність наявності АС у пацієнтів із кальцифікацією АК II ступеня (вірогідність АС становила 16,6 % при рШКФ = 75 мл/хв/1,73м^2, зниження рШКФ на кожні 15 мл/хв/1,73м^2 збільшувало вірогідність наявності початкових ступенів АС у приблизно на 8 % (чутливість моделі 13,5 %, специфічність – 97,3 %, $p < 0,001$)). Крім того, зниження рШКФ асоціювалось у чоловіків як з наявністю ($r_{pb} = (-0,264)$, $p < 0,001$), так і з важкістю АР ($r_s = (-0,261)$, $p = 0,002$). На сьогодні в ряді досліджень показано вплив зниження рШКФ, навіть в додіалізній стадії ХХН, на ризик спричиненого кальцифікацією АС [141,163], причому поширеність ураження клапанів серця у пацієнтів із зниженою рШКФ була майже вдвічі вища порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Більше того, в одному з досліджень було показано несприятливий вплив на швидкість прогресування АС протеїнурії у пацієнтів з нормальною рШКФ та без ЦД [52]. Наявність АС, в свою чергу, несприятливо впливає на перебіг ХХН, збільшуючи смертність у таких пацієнтів, причому описане покращення прогнозу після протезування АК [80, 130].

В нашому дослідженні рівні загального та іонізованого кальцію не мали достовірних відмінностей при порівнянні залежно від наявності АС та статі. У більшості пацієнтів рівень іонізованого кальцію був на нижній межі референтних значень. Дані попередніх досліджень щодо асоціації рівня кальцію та наявності АС суперечливі – деякі автори описували зниження рівнів кальцію при наявності АС [122], в декількох невеликих дослідженнях підвищення рівня кальцію асоціювалося з наявністю АС [33, 167], ще в одному дослідженні особи, які померли від АС, мали дещо вищий (в межах фізіологічних значень) рівень кальцію порівняно з тими, які не мали в анамнезі серцево-судинних захворювань [166], зрештою, N. Sugihara et al. не виявляли асоціації між рівнями гуморальних показників обміну кальцію та наявністю кальцифікації АК та КМК [151] і в

дослідженні G. Hekimian et al. швидкість прогресування АС не залежала від рівня кальцію [77].

Рівень лужної фосфатази був дещо вищим в групах з АС, хоча й недостовірно, як у чоловіків, так і у жінок. Подібні дані отримали інші автори, які пов'язували виявлені зміни з більш частою реєстрацією випадків зниження МЩКТ у пацієнтів із кальцифікацією АК [144]. Слід зауважити, що ні в згаданому дослідженні, ні в нашому не досліджувались інші маркери холестазу.

Ми досліджували рівень дезоксипіридиноліну, одного з специфічних маркерів резорбції кісткової тканини і рівень оксипроліну – амінокислоти, яка існує в організмі тільки в складі фібрилярних білків сполучної тканини, переважно в колагені [22], оскільки окрім змін при синдромі дисплазії сполучної тканини було описано зміни рівня оксипроліну при АГ та набутих вадах серця [23]. Рівень ДПІД був достовірно вищим при наявності АС як у чоловіків, так і у жінок (8,1 (7,2; 9,9) проти 4,7 (3,9; 6,3) Пірид нмоль/ креатинін ммоль у чоловіків, $p < 0,001$; 10,3 (8,6; 14,3) проти 8,1 (6,1; 10,9) Пірид нмоль/ креатинін ммоль у жінок, $p = 0,006$), та був достовірно вищим у жінок порівняно з чоловіками в обох групах ($p < 0,002$). Рівень ДПІД корелював як з наявністю АС ($r_{pb} = 0,330$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_{pb} = 0,294$, $p < 0,05$ у жінок), так і з індексом міцності кісткової тканини ($r_s = (-0,547)$, $p < 0,001$ у чоловіків та $r_s = (-0,486)$, $p < 0,001$ у жінок). Рівень ДПІД понад 8 Пірид нмоль/креатинін ммоль у чоловіків та понад 12 Пірид нмоль/креатинін ммоль у жінок асоціювався з більш ніж 50 % вірогідністю наявності АС у пацієнтів із кальцифікацією АК (кожне наступне підвищення рівня ДПІД на 0,5 Пірид нмоль/ креатинін ммоль збільшувало вірогідність наявності АС на 3 % у чоловіків (чутливість моделі 58,3 %, специфічність – 93,3 %, $p < 0,005$) та на 2 % у жінок (чутливість моделі 36,0 %, специфічність – 76,5 %, $p = 0,022$)). В той же час не було виявлено достовірних відмінностей частоти реєстрації випадків із зниженою МЩКТ та індексу міцності кісткової тканини залежно від наявності АС (ні у чоловіків, ні у жінок). Жінки мали більшу порівняно з чоловіками частоту реєстрації випадків зниження МЩКТ (в підгрупах без АС – достовірно (90,9 проти 57,1 %, $p = 0,011$)), і

достовірно менший індекс міцності кісткової тканини (70,0 проти 84,0 %, p = 0,012 в групах без АС; 72,5 проти 87,0 %, p = 0,075 в групах з АС). Рівні загального і вільного оксипроліну в групах пацієнтів з АС були достовірно вищими порівняно з групами без АС як у чоловіків (29,6 (25,8; 35,8) проти 23,4 (20,9; 26,5) мкмоль/л, p = 0,001 для загального оксипроліну та 15,3 (13,1; 18,9) проти 12,6 (11,2; 15,3) мкмоль/л, p = 0,005 для вільного оксипроліну), так і у жінок (25,3 (23,4; 27,8) проти 23,1 (20,4; 25,6) мкмоль/л, p = 0,005 для загального оксипроліну та 13,9 (12,9; 15,0) проти 12,1 (10,4; 13,6) мкмоль/л, p = 0,001 для вільного оксипроліну). Рівень загального оксипроліну понад 30 мкмоль/л у чоловіків та понад 26,5 мкмоль/л у жінок асоціювався з більш ніж 50 % вірогідністю наявності АС у пацієнтів із кальцифікацією АК (кожне наступне підвищення на 5 мкмоль/л збільшувало вірогідність наявності АС на 10 % у чоловіків (чутливість моделі 50,0 %, специфічність – 83,3 %, p = 0,003) та на 15 % у жінок (чутливість моделі 36,0 %, специфічність - 76,5 %, p = 0,006)).

Асоціація наявності АС з маркерами кісткової резорбції та дезорганізації сполучної тканини досліджувалась рядом авторів не лише з огляду на можливу асоціацію із остеопорозом, але й тому, що кальцифікація клапанів серця розглядається як активний процес, який має спільні риси з кісткоутворенням і для якого властиві набуття клітинами сполучнотканинного матриксу АК фенотипу остеобластів, дезорганізація сполучної тканини. Описано більш високий ризик остеопоротичних переломів у пацієнтів з васкулярною кальцифікацією різних локалізацій (частіше – з атеросклерозом абдомінальної аорти) [53,98,153]. В літературі описано асоціацію зниження МЩКТ та наявності кальцифікації КМК у жінок постменопаузального віку [59, 107, 110, 151], подібні дані було отримано і в нашому дослідженні, про що згадувалось вище. Слід зазначити, що в нашому дослідженні проводили ультразвукову денситометрію, а не подвійну енергетичну рентгенівську абсорбціометрію, яка є «золотим стандартом» діагностики остеопорозу. В той же час в одному з досліджень вираженість кальцифікації АК асоціювалась з порушеннями МЩКТ в ділянці поперекового відділу хребта, на відміну від порушень в проксимальному відділі стегна, які асоціювались з

конституційними факторами і відповідали уявленням про сенільний остеопороз [144]. Деякі автори вважають генетичні особливості метаболізму кальцію одним з важливих факторів розвитку кальцифікації клапанів, наводячи в якості аргумента расові відмінності у частоті розвитку як остеопорозу, так і кальцифікації клапанів серця (більш низька частота у темношкірих пацієнтів порівняно з іншими расами) [150].

Ще одним описаним в літературі клінічно значимим асоційованим з кальцифікацією станом є порушення провідності серця, які при високих ступенях блокади можуть потребувати імплантації ШВР. Якщо формування АС закономірно пов'язано із більш вираженою кальцифікацією АК, то наявність порушень провідності, які потребували імплантації ШВР (власне, оцінювалась наявність ШВР у пацієнтів) в нашому дослідженні не була пов'язана з високим ступенем кальцифікації АК ($r_{rb} = (-0,113)$, $p < 0,05$ у чоловіків та $r_{rb} = (-0,237)$, $p < 0,001$ у жінок). Частота реєстрації випадків імплантації ШВР зменшувалась із збільшенням ступеню кальцифікації АК як у чоловіків (16,4 проти 13,5 проти 5,0 % в групах із кальцифікацією АК I ст., II ст. та III ст. відповідно), так і у жінок (34,6 проти 10,2 проти 9,9 % в групах з кальцифікацією АК I ст., II ст. та III ст. відповідно) (хоча у чоловіків частота реєстрації випадків імплантації ШВР достовірно зменшувалась в групі з кальцифікацією АК III ступеня порівняно з II ступенем ($p = 0,041$), а у жінок – вже в групі з кальцифікацією АК II ступеня порівняно з I ступенем ($p < 0,001$)). Найвищу частоту випадків імплантації ШВР було зареєстровано в групі жінок із кальцифікацією АК I ступеня.

Натомість, наявність імплантованого ШВР у пацієнтів із кальцифікацією АК асоціювалась з наявністю масивної кальцифікації КМК ($\varphi = 0,172$, $p < 0,01$ у чоловіків та $\varphi = 0,305$, $p < 0,01$ у жінок). Таку асоціацію було описано в ряді попередніх досліджень [50, 70, 112, 155]. Крім того, в одному з досліджень було показано, що кальцифікація КМК є, поряд з блокадою правої ніжки пучка Гіса, незалежним предиктором необхідності імплантації постійного кардіостимулятора після транскатетерного втручання на АК [43].

Порушення провідності, що потребували імплантації ШВР, реєстрували у 2,1, 8,6, 22,0 та 18,4 % чоловіків з кальцифікацією АК віком молодших ніж 60 років, 60-69, 70-79 та 80 років і старших відповідно та у 3,8, 21,1, 24,1 % жінок із кальцифікацією АК віком 60-69, 70-79 та 80 років і старших відповідно. Таким чином, чоловіки мали найбільшу частоту реєстрації порушень провідності, що потребували імплантації ШВР, в віковій групі 70-79 років з тенденцією до зниження частоти в наступній віковій групі, тоді як в жіночих групах частота збільшувалася в усіх групах порівняно з попередніми. При цьому порушення провідності, що потребували імплантації ШВР, у жінок реєстрували, починаючи з вікової групи 60-69 років. Це відображає характерні для більшості кардіоваскулярних захворювань гендерно-вікові тенденції, тобто більш пізній початок захворювань у жінок порівняно з чоловіками.

При тому, що наявність ШВР асоціювалась із наявністю ІХС (у жінок $\varphi = 0{,}150$, $p < 0{,}01$), спостерігали зворотню асоціацію із наявністю ІМ в анамнезі ($\varphi = (-0{,}173)$, $p < 0{,}01$ у чоловіків та $\varphi = (-0{,}178)$, $p < 0{,}01$ у жінок). Перенесений ІМ, призводячи до рубцевих змін в певній ділянці, не завжди призводить до порушень провідності, тоді як дифузний кардіосклероз, зумовлений хронічним коронарним синдромом, може потенціювати асоційовані з наявністю кальцифікації АК фіброзні зміни міокарда.

Фактором, асоційованим із наявністю АВ-блокади ($r_{pb} = (-0{,}147)$, $p < 0{,}001$) та її ступенем ($r = (-0{,}149)$, $p = 0{,}002$) (у жінок), було зменшення рШКФ. З одного боку, це може бути пов’язано із електролітними порушеннями при ХХН, з іншого, в ряді досліджень описано асоціацію наявності кальцифікації КМК із зниженням ШКФ [28, 86, 106].

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

5. У хворих із кальцифікацією аортального клапана порушення провідності, що потребували імплантації штучного водія ритму, визначали у 12,8 % чоловіків та 15,8 % жінок. Частота реєстрації випадків імплантації штучного водія ритму зростала з віком незалежно від статі. Ймовірність виникнення клінічно значимих

порушень провідності суттєво зростала у разі поєднання кальцифікації аортального клапана невисокого ступеня з масивною кальцифікацією кільця мітрального клапана (ВШ = 4,33 для чоловіків і 8,37 для жінок, відповідно), за наявності ішемічної хвороби серця (ВШ = 5,11 для чоловіків і 6,00 для жінок, відповідно) і зниженні розрахованої швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 $м^2$ (ВШ = 4,02 для чоловіків і 1,94 для жінок, відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Гендерні особливості враження аортального клапану при його кальцифікації. В: Korecka M, editor. Матеріали International Multidisciplinary Conference «Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland» / «Ключові питання освіти і науки: перспективи розвитку для України та Польщі»; 2018 Jul 20-21; Stalowa Wola. Vol.1. Stalowa Wola: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2018. с. 50-4.
2. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Прогнозування важкості атеросклеротичного враження коронарних судин у пацієнтів з кальцинозом клапанів серця залежно від статі. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017;29:145-50.
3. Жадан АВ. Влияние артериальной гипертензии на течение аортального стеноза у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана Медицина невідкладних станів. 2019;100(5):64-8. DOI: 10.22141/2224-0586.5.100.2019.177020.
4. Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018;282(9):53-61. http://www.geomednews.org
5. Іванов ВП, Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ, Щепіна НВ, Сухарєв ВА. Гендерні особливості факторів, асоційованих з наявністю аортального стенозу, у пацієнтів з кальцинозом аортального клапану. В: Матеріали International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries»; 2019 May 10-11; Lublin. Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2019. с. 93-8.
6. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Взаємозв`язок підвищеного рівня ліпопротеїну (а) з наявністю стенозування аортального клапану у осіб з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України; 2011

Вер 21-23; Київ. УКЖ. 2011; додаток 1. с. 131. (Стендова доповідь 22.09.2011)

7. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерно-вікові особливості типів враження клапанів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Кримський терапевтичний журнал. 2010;2(2):42-8.
8. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: клінічна симптоматика, чинники прогресування та несприятливого прогнозу. Український медичний часопис. 2010;76(2):84-8.
9. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості ураження клапанного апарату серця та порушення атріовентрикулярної провідності в пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-28; Київ. УКЖ. 2018; додаток 1. с. 144-5.
10. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: сучасні погляди на етіопатогенез. Український медичний часопис. 2008;67(5):102-7.
11. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба серця: особливості клінічного перебігу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України; 2008 Вер 24-26; Київ. УКЖ. 2008; додаток 2. с. 201. (Стендова доповідь 26.09.2008)
12. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Особливості порушень ліпідтранспортної функції крові при кальцинуючій хворобі клапанів серця в поєднані з ГХ у осіб Подільського регіону. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали X Національного конгресу кардіологів України; 2009 Вер 23-25; Київ. УКЖ. 2009; додаток 1. с. 128.
13. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. Київ; 2017. 27с.

14. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Несукай ОГ, Поташев СВ. Ехокардіографічна оцінка клапанних стенозів. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії Київ; 2017. 25с.
15. Лутай МИ, Голикова ИП. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска. Український кардіологічний журнал. 2015; 2: 99-112.
16. Молодан ДВ. Вплив сечової кислоти на розвиток ендотеліальних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням. Кардиология: от науки к практике. 2015;18(5):14-25.
17. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2006. 312 с.
18. Скибчик ВА, Мелень ЮП. Дегенеративний кальциноз аортального клапана та артеріальна гіпертензія: місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Ліки України. 2012;2(3–4):71-3.
19. Скибчик ВА, Мелень ЮП. Дегенеративний кальциноз аортального клапана: патогенетичні механізми виникнення, перебіг, класифікація. Ліки України. 2012;162(6):33-6.
20. Федоров ЮВ, Ягенський АВ, Кондратюк ОА. Систолічна та діастолічна функція шлуночків серця на початковій стадії розвитку кальцинуючої хвороби клапанів серця. Український ревматологічний журнал. 2002;7(1):45-8.
21. Федоров ЮВ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: механізми розвитку, морфо- функціональний стан серця, клінічний перебіг, діагностика та підходи до медикаментозного лікування [автореферат дисертації]. Івано-Франківськ: Ів.-Франк.держ.мед.ун-т; 2004. 51 с.

22. Функціональна біохімія сполучної тканини: Навч.-метод. посібник для студентів ІІ курсу/ Л.Д. Попова, В.І. Жуков, Т.В. Горбач, М.Г. та ін.; за ред. В.І. Жукова – Харків: ХНМУ; 2011. 93 с.
23. Чурилина АВ, Москалюк ОН. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. Здоровье ребенка. 2006;1:122-6.
24. Шараев ПН. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. Лаб. дело. 1981;5:283-5
25. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів з кальцинозом клапанів серця. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»; 2017 Чер 23-24; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2017. с. 67-70.
26. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості порушень ритму серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2011;16:137-41.
27. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості клапанних вражень у пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця та артеріальною гіпертензією при наявності цукрового діабету. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011;15(1):115-7.
28. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. JACC. 2015;66(17):1934–41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.872.
29. Abuelenin AF. Impact of mitral annular calcification on left atrial volumes and function. The Egyptian Heart Journal. 2013;65:199–205. http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2012.04.002.
30. Adler Y, Fink N, Spector D, Wiser I, Sagie A. Mitral annulus calcification--a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. Atherosclerosis. 2001 Mar;155(1):1-8. PMID: 11223420 DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00737-1

31. Afshar M, Luk K, Do R, Dufresne L, Owens DS, Harris TB, et al. Association of Triglyceride-Related Genetic Variants With Mitral Annular Calcification. J Am Coll Cardiol. 2017 Jun;69(24):2941 – 8. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.051 JACC VOL. 69, NO. 24, 2017: 2941 – 8.
32. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Jan 1;6(1):40-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.980052. PMID: 23233744.
33. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, Ewering S, Anton A, Klomfass S, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. Am J Cardiol. 2010 Mar 15;105(6):862-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.065. PMID: 20211333.
34. Andropova OV, Polubentseva EI, Anokhin VN. Factors facilitating development of degenerative aortic valvular stenosis. Klin Med. 2005;83(6):51-4. PMID: 16075646.
35. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. Am J Cardiol. 1999 Feb 15;83(4):599-600. PMID: 10073870 DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00922-9.
36. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw K-T, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype and incident aortic valve stenosis: A prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7:304–10. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
37. Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. Heart. 2003 Feb;89(2):161-4. PMID: 12527666 PMCID: PMC1767558 DOI: 10.1136/heart.89.2.161.
38. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017;38:2739–86. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

39. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr. 2009;10(3):479.
40. Bauml MA, Underwood DA. Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2010;77(6):381-7. PMID: 20516249. DOI: 10.3949/ccjm.77a.09158.
41. Berry C, Lloyd SM, Wang Y, Macdonald A, Ford I. The changing course of aortic valve disease in Scotland: temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis. Eur Heart J. 2013 Jun;34(21):1538-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs339.
42. Bhatt H, Sanghani D, Julliard K, Fernaine G. Is Mitral Annular Calcification Associated With Atherosclerotic Risk Factors and Severity and Complexity of Coronary Artery Disease? Angiology. 2015 Aug;66(7):659-66. doi: 10.1177/0003319714550239.
43. Boerlage-Van Dijk K, Kooiman KM, Yong ZY, Wiegerinck EM, Damman P, Bouma BJ, et al. Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation. Pacing Clin Electrophysiol. 2014 Nov;37(11):1520-9. doi: 10.1111/pace.12460. PMID: 25040838.
44. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Pichiri I, Mantovani A, Rossi A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Aortic Valve Sclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. PLOS ONE. 2014 Feb;9(2):e88371 www.plosone.org PMID: 24505484 PMCID: PMC3914984 DOI: 10.1371/journal.pone.0088371.
45. Bortnick AE, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Reiner A, Cushman M, et al. Association of Inflammatory, Lipid, and Mineral Markers with Cardiac Calcification in Older Adults. Heart. 2016;102(22):1826–34. doi:10.1136/heartjnl-2016-309404.
46. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després J-P, et al. Metabolic Syndrome Negatively Influences Disease Progression and Prognosis in

Aortic Stenosis. JACC. 2006 June 6;47(11):2229–36. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.073.

47. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 15;66(11):1236-46. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
48. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Impact of Metabolic Syndrome on Progression of Aortic Stenosis Influence of Age and Statin Therapy. JACC. 2012 July 17;60(3):216–23. doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.052.
49. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. Circulation. 1992;86:1099–107. DOI: 10.1161/01.cir.86.4.1099.
50. Cavalli G, De Gregorio C, Nicosia S, Scapellato F, Lo Giudice S, Consolo A, et al. Correlation between the sites of mitral annular calcification and conduction disturbances: echocardiographic evaluation. Cardiologia. 1989 Oct;34(10):885-8. PMID: 2605575.
51. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation. 2010 Jan 19;121(2):306-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
52. Choi YJ, Park JB, Hwang IC, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, et al. Proteinuria is an independent predictor of rapid progression of mild to moderate aortic stenosis in patients with preserved renal function. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 Mar;35(3):481-9. doi: 10.1007/s10554-018-1473-3. PMID: 30343402.
53. Chuang TL, Li YD, Hsiao FT, Chuang MH, Wang YF. FRAX® Fracture Risks Are Associated with Coronary Artery Calcification Score. Dis Markers. 2017;2017:1592598. doi: 10.1155/2017/1592598. PMID: 29422704 PMCID: PMC5750485.

54. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. Heart. 2011 Feb;97(4):301-7. doi: 10.1136/hrt.2010.192997.
55. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2852-61. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.018.
56. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al., for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med. 2005 Jun 9;352(23):2389-97. doi: 10.1056/NEJMoa043876.
57. Czarnecki A, Qiu F, Koh M, Alter DA, Austin PC, Fremes SE, et al. Trends in the incidence and outcomes of patients with aortic stenosis hospitalization. Am Heart J. 2018 May;199:144-9. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.010.
58. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES-Reykjavík study. Int J Cardiol. 2014 Oct 20;176(3):916-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.053. PMCID: PMC4742571 PMID: 25171970.
59. Davutoglu V, Yilmaz M, Soydinc S, Celen Z, Turkmen S, Sezen Y, et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. Am Heart J. 2004 Jun;147(6):1113-6. PMID: 15199364 DOI: 10.1016/j.ahj.2003.12.002.
60. Demir B, Caglar IM, Ugurlucan M, Ozde C, Tureli HO, Cifci S, et al. The relationship between severity of calcific aortic stenosis and serum uric acid levels. Angiology. 2012 Nov;63(8):603-8. doi: 10.1177/0003319711433198. PMID: 22261436.
61. Douglas PS, Otto CM, Mickel MC, Labovitz A, Reid CL, Davis KB. Gender differences in left ventricle geometry and function in patients undergoing balloon dilatation of the aortic valve for isolated aortic stenosis. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Br Heart J. 1995 Jun;73(6):548-54. DOI: 10.1136/hrt.73.6.548.

62. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2012 Nov 6;60(19):1854-63. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.093.
63. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 Jul 28;14:50. PMID: 22839417 PMCID: PMC3457907 DOI: 10.1186/1532-429X-14-50.
64. Eleid MF, Foley TA, Said SM, Pislaru SV, Rihal CS. Severe Mitral Annular Calcification: Multimodality Imaging for Therapeutic Strategies and Interventions. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Nov;9(11):1318-37. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.001.
65. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JAC, Hamirani Y, Eng J, Fuster V, et al. Risk Factors Associated with the Incidence and Progression of Mitral Annulus Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am Heart J. 2013 Nov;166(5):904–12. doi:10.1016/j.ahj.2013.08.015.
66. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. Heart 2013;99:396–400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265.
67. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. Eur J Prev Cardiol. 2013 Dec;20(6):1022-30. doi: 10.1177/2047487312451238.
68. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo C-Y, Parise H, Levy D, et al. Cross-Sectional Association of Kidney Function with Valvular and Annular Calcification: The Framingham Heart Study. J Am Soc Nephrol. 2006;17:521–7. doi: 10.1681/ASN.2005060627.
69. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the

Framingham Heart Study. Circulation 2003;107:1492–6. PMID: 12654605 DOI: 10.1161/01.cir.0000058168.26163.bc

70. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. Am J Med. 1979 Jun;66(6):967-77. PMID: 156499 DOI: 10.1016/0002-9343(79)90452-2.
71. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. J Am Coll Cardiol. 2001 Oct;38(4):1078-82.
72. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Amer Coll Cardiology. 1992;19:1550-8.
73. Garg M K, Marwaha RK, Tandon N, Bhadra K, Mahalle N. Relationship of lipid parameters with bone mineral density in Indian population. Indian J Endocr Metab [serial online] 2014;18:325-32. Available from: http://www.ijem.in/text.asp?2014/18/3/325/131165. DOI: 10.4103/2230-8210.131165.
74. Gerber IL, Stewart RA, Hammett CJ, Legget ME, Oxenham H, West TM, et al. Effect of aortic valve replacement on c-reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. Am J Cardiol. 2003 Nov 1;92(9):1129-32.
75. Gerber Y, Goldbourt U, Feinberg MS, Segev S, Harats D. Are triglyceride-rich lipoproteins associated with aortic valve sclerosis? A preliminary report. Atherosclerosis. 2003 Oct;170(2):301-5. PMID: 14612211 DOI: 10.1016/s0021-9150(03)00292-2.
76. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesäniemi YA, et al. Effect Modifications of Lipid-Lowering Therapy on Progression of Aortic Stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). Am J Cardiol. 2018 Mar 15;121(6):739-45. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.011. PMID:29361285.
77. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and

secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study. Eur Heart J. 2013 Jul;34(25):1915-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehs450. PMID: 23329150.

78. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mayranpaa M, Werkkala K, Lommi J, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1859-66. PMID: 15519020 DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.054.
79. Henein M, Hällgren P, Holmgren A, Sörensen K, Ibrahimi P, Kofoed KF, et al. Aortic root, not valve, calcification correlates with coronary artery calcification in patients with severe aortic stenosis: A two-center study. Atherosclerosis. 2015Dec;243(2):631-7.doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.014.
80. Hensen LCR, Mahdiui ME, van Rosendael AR, Smit JM, Jukema JW, Bax JJ, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Mitral and Aortic Valve Calcium in Patients With Chronic Kidney Disease. Am J Cardiol. 2018 Nov 15;122(10):1732-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.009. PMID: 30270179
81. Hofmanis J, Hofmane D, Svirskis S, Mackevics V, Tretjakovs P, Lejnieks A, et al. HDL-C Role in Acquired Aortic Valve Stenosis Patients and Its Relationship with Oxidative Stress. Medicina (Kaunas). 2019 Aug; 55(8):416. doi: 10.3390/medicina55080416 PMCID: PMC6723197 PMID: 31362438.
82. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003 Jul;24(13):1231-43.
83. Ivanov V, Iuzvyshyna O, Baranova O, Shchepina N, Savitska Y. Gender differences of structural and functional changes, and left ventricular miocardial remodeling in patients with aortic valve calcification. Georgian Medical News. 2019; 290 (5): 63-8. PMID: 31322517
84. Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, et al. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7. PMID: 3026749. http://wl.medlist.org

85. Jenkins WSA, Vesey AT, Shah ASV, Pawade TA, Chin CWL, White AC, et al. Valvular 18F-Fluoride and 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Predict Disease Progression and Clinical Outcome in Patients With Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 8;66(10):1200-1 doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1325. PMID: 26338001
86. Jesri A, Braitman LE, Pressman GS. Severe mitral annular calcification predicts chronic kidney disease. Int J Cardiol. 2008 Aug 18;128(2):193-6. PMID: 17658635 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.05.015.
87. Kälsch H, Lehmann N, Mahabadi A, Bauer M, Kara K, Hüppe P, et al. Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: does aortic valve calcification improve risk prediction? The Heinz Nixdorf Recall Study. Heart. 2014;100(12):930-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305205.
88. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:470–7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038.
89. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2010 Dec;213(2):558-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.072. PMID: 20926076 PMCID: PMC2997868.
90. Kapelouzou A, Tsourelis L, Kaklamanis L, Degiannis D, Kogerakis N, Cokkinos DV. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. Glob Cardiol Sci Pract. 2015;2015(4):49-62 http://dx.doi.org/10.5339/gcsp.2015.49.
91. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. Stroke. 2005 Dec;36(12):2533-7. PMID: 16254219 DOI: 10.1161/01.STR.0000190005.09442.ad.
92. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, Boden-Albala B, Homma S, Sacco RL, et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community:

the Northern Manhattan Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2008 Sep;1(5):617-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.07.006.

93. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Mühlenbruch G, Stanzel S, Günther RW, Floege J et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. European Heart Journal, 2009, Volume 30, Issue 16, Pages 2054–2061, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp158
94. Kosmas CE, Sourlas A, Mallarkey G, Silverio D, Ynoa DY, Montan PD, et al. Therapeutic management of hyperlipoproteinemia (a). Drugs in Context. 2019 Sep 4;8:212609. doi: 10.7573/dic.212609.
95. Koulaouzidis G, Nicoll R, MacArthur T, Jenkins PJ, Henein MY. Coronary artery calcification correlates with the presence and severity of valve calcification. Int J Cardiol. 2013 Oct 15;168(6):5263-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.019.
96. Kubota N, Testuz A, Boutten A, Robert T, Codogno I, Duval X, et al. Impact of Fetuin-A on progression of calcific aortic valve stenosis - The COFRASA - GENERAC study. Int J Cardiol. 2018 Aug 15;265:52-57. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.070. PMID: 29885700.
97. Lee SY, Park W, Suh YJ, Lim MJ, Kwon S-R, Lee J-H, et al. Association of Serum Uric Acid with Cardiovascular Disease Risk Scores in Koreans. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(23):4632. doi:10.3390/ijerph16234632.
98. Lewis JR, Eggermont CJ, Schousboe JT, Lim WH, Wong G, Khoo B, et al. Association Between Abdominal Aortic Calcification, Bone Mineral Density, and Fracture in Older Women. J Bone Miner Res. 2019 Nov;34(11):2052-60. doi: 10.1002/jbmr.3830. PMID: 31310354.
99. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Mar 3;2:16006. doi: 10.1038/nrdp.2016.6. PMID: 27188578; PMCID: PMC5127286.
100. Liyanage L, Lee NJ, Cook T, Herrmann HC, Jagasia D, Litt H, et al. The impact of gender on cardiovascular system calcification in very elderly patients with severe aortic stenosis. Int J Cardiovasc Imaging. 2016 Jan;32(1):173-9. doi: 10.1007/s10554-015-0752-5. PMID: 26319217.

101. Ljungberg J. Cardiovascular risk factors in Aortic Stenosis. Dissertation for PhD.Umeå, Sweden 2018 ISBN: 978-91-7601-825-5 ISSN: 0346-6612. Electronic version available at: http://umu.diva-portal.org/

102. Mahabadi AA, Bamberg F, Toepker M, Schlett CL, Rogers IS, Nagurney JT, et al. Association of aortic valve calcification to the presence, extent, and composition of coronary artery plaque burden: from the Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography (ROMICAT) trial. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):562-8. PMID: 19781415 PMCID: PMC2764241 DOI: 10.1016/j.ahj.2009.07.027.

103. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, et al. Heart Valve Calcification in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Metabolism. 2015 Aug;64(8):879-87. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.003.

104. Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith J. G, Sundquist K. Temporal Trends in the Incidence and Prognosis of Aortic Stenosis A Nationwide Study of the Swedish Population. Circulation. 2015 Mar 17;131(11):988-94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012906

105. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 Oct;96(4):836-49. doi: 10.1016/j.kint.2019.06.025.

106. Massera D, Trivieri MG, Andrews JPM, Sartori S, Abgral R, Chapman AR, et al. Disease Activity in Mitral Annular Calcification. Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Feb;12(2):e008513. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008513.

107. Massera D, Xu S, Bartz TM, Bortnick AE, Ix JH, Chonchol M, et al. Relationship of bone mineral density with valvular and annular calcification in community-dwelling older people: The Cardiovascular Health Study. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):52. doi: 10.1007/s11657-017-0347-y. PMID: 28560501 PMCID: PMC5537624.

108. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic Valve Calcification. Determinants and Progression in the Population.

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27:642–8. PMID: 17185617 DOI: 10.1161/01.ATV.0000255952.47980.c2.

109. Mohty D, Côté N, Pibarot P, Fournier D, Pépin A, Audet A, et al. Reduced Fetuin A Serum Level is Associated with Faster Stenosis Progression and Increased Valvular Calcification in Elderly Patients with Aortic Stenosis. J Clinic Experiment Cardiol. 2011;2:147-52. doi:10.4172/2155-9880.1000147.

110. Mori H, Oku Y, Hashiba K, Seto M, Mameya G. The relationship of osteoporosis to mitral annular and aortic valvular calcification in elderly women. J Cardiol. 1990;20(2):393-9. PMID: 2104414.

111. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. Cardiovasc Ultrasound. 2007 Mar 14;5:14. PMID: 17359540 PMCID: PMC1838405 DOI: 10.1186/1476-7120-5-14.

112. Nair CK, Aronow WS, Sketch MH, Mohiuddin SM, Pagano T, Esterbrooks DJ, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with mitral anular calcification. Comparison with age- and sex-matched control subjects. Am J Cardiol. 1983 Mar 15;51(6):992-5. PMID: 6829478 DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80179-9

113. Naseem M, Samir S. Impact of aortic valve sclerosis on clinical outcome in patients undergoing elective PCI using bare metal stents. The Egyptian Heart Journal. 2015;67:123–7. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2014.06.002.

114. Ngo MV, Gottdiener JS, Fletcher RD, Fernicola DJ, Gersh BJ. Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis. Am J Geriatr Cardiol. 2001 Mar-Apr;10(2):86-90. PMID: 11253465 DOI: 10.1111/j.1076-7460.2001.00839.x.

115. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. Heart 2005;91:1389-93

116. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 11;70(2):252-289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011. PMID: 28315732

117. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 10;63(22):2438-88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537. PMID: 24603192.

118. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2007 Nov 13;50(20):1992-8.

119. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation. 2002 Oct 22;106(17):2224-30. PMID: 12390952 DOI: 10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2.

120. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Gerdts E, Palmieri V, Nieminen MS,et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). Am J Cardiol. 2005;95:132-6. PMID: 15619412 DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.08.080.

121. O'Neal WT, Efird JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Europace. 2015 Mar;17(3):358-63. doi: 10.1093/europace/euu265.

122. Ortlepp JR, Pillich M, Schmitz F, Mevissen V, Koos R, Weiss S, et al. Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of male patients with severe calcific aortic stenosis. J Heart Valve Dis. 2006 Jul;15(4):502-8. PMID: 16901043.

123. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 10;62(11):1002-12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015. PMID: 23727214.

124. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis - From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. N Engl J Med. 2014;371:744-56. DOI: 10.1056/NEJMra1313875.

125. Owens DS, Budoff MJ, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Carr JJ, et al. Aortic Valve Calcium Independently Predicts Coronary and Cardiovascular Events in a Primary Prevention Population. J Am Coll Cardiol Img. 2012;5:619–25. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.12.023.

126. Owens DS, Katz R, Johnson E,. Shavelle DM, Probstfield JL, Takasu J, et al. Interaction of Age With Lipoproteins as Predictors of Aortic Valve Calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arch Intern Med. 2008;168(11):1200-07. DOI: 10.2337/db08-1515.

127. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Cardiol. 2010;105:701-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.071.

128. Paccou J, D'Angelo S, Rhodes A, Curtis EM, Raisi-Estabragh Z, Edwards M, et al. Prior fragility fracture and risk of incident ischaemic cardiovascular events: results from UK Biobank. Osteoporos Int. 2018 Jun;29(6):1321-8. doi: 10.1007/s00198-018-4426-8. PMID: 29479646 PMCID: PMC6015763.

129. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New Insights Into the Progression of Aortic Stenosis. Implications for Secondary Prevention. Circulation. 2000;101:2497-502. PMID: 10831524 DOI: 10.1161/01.cir.101.21.2497.

130. Patel KK, Shah SY, Arrigain S, Jolly S, Schold JD, Navaneethan SD, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Aortic Stenosis and Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc. 2019 Feb 5;8(3):e009980. doi: 10.1161/JAHA.118.009980. PMID: 30686093 PMCID: PMC6405577.

131. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis. The Skeleton Key. J Amer Coll Cardiology. 2015 Aug;66(5):561-77. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.

132. Perrot N, Thériault S, Dina C, Chen H, Boekholdt SM, Rigade S, et al. Genetic Variation in LPA, Calcific Aortic Valve Stenosis in Patients Undergoing Cardiac Surgery, and Familial Risk of Aortic Valve Microcalcification. JAMA Cardiol. 2019 Jul 1;4(7):620-27. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1581.

133. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseaume V, Jaafar P, Nguyen JM, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):856-60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569467

134. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. BMC Cardiovasc Disord. 2019 Oct 15;19(1):218. doi: 10.1186/s12872-019-1215-z. PMID: 31615412 PMCID: PMC6792332.

135. Rajamannan NM. Osteocardiology: Defining the Go/No-Go Time Point for Therapy. Cardiology. 2018;139(3):175-83. doi: 10.1159/000485074.

136. Ramaraj R, Manrique C, Hashemzadeh M, Movahed MR. Mitral annulus calcification is independently associated with all-cause mortality. Exp Clin Cardiol 2013;18(1):e5–7. PMCID: PMC3716491 PMID: 24294050

137. Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT Jr, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-Jones DM, et al. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol. 2011 May 24;57(21):2172-80. PMID: 21596233 PMCID: PMC4104125 DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.034.

138. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al., SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56. doi: 10.1056/NEJMoa0804602.

139. Rossi A, Targher G, Zoppini G, Cicoira M, Bonapace S, Negri C, et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 Aug;35(8):1781-6. doi: 10.2337/dc12-0134.

140. Rostagno C. Heart valve disease in elderly. World J Cardiol. 2019 Feb 26; 11(2):71–83. doi: 10.4330/wjc.v11.i2.71 PMCID: PMC6391621 PMID: 30820277

141. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated With Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc. 2017 Oct 11;6(10): e006044. doi: 10.1161/JAHA.117.006044 PMID: 29021274 PMCID: PMC5721834.

142. Sankaramangalam K, Banerjee K, Kandregula K, Mohananey D, Parashar A, Jones BM, et al. Impact of Coronary Artery Disease on 30- Day and 1- Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta- Analysis. J Am Heart Assoc. 2017 Oct; 6(10): e006092. doi: 10.1161/JAHA.117.006092 PMCID: PMC5721835 PMID: 29021275

143. Sathyamurthy I, Alex S,. Kirubakaran K, Sengottuvelu G, Srinivasanc KN. Risk factor profile of calcific aortic stenosis. Indian Heart J. 2016 Nov-Dec; 68(6):828–31. doi: 10.1016/j.ihj.2016.04.007 PMCID: PMC5143811 PMID: 27931555.

144. Shostak NA, Karpova NIu, Rashid MA, Kazakova TV. Calcification of the aortic valve and bone metabolism in the elderly. Kardiologiia. 2006;46(7):70-1. PMID: 16883269.

145. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S, et al. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation? Circ Res. 2017 Feb 17;120(4):681-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309306. PMID: 27879282.

146. Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. Heart. 2006 Apr; 92(4): 495–8. doi: 10.1136/hrt.2005.069815 PMID: 16159975

147. Small A, Kiss D, Giri J, Anwaruddin S, Siddiqi H, Guerraty M, et al. Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 April;37(4):623–32. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308615.

148. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Related Genetic Variants With Aortic Valve Calcium and Incident Aortic Stenosis. JAMA. 2014;312:1764–71. doi: 10.1001/jama.2014.13959.

149. Stamou SC, Robich M, Wolf RE, Lovett A, Normand S-L T, Sellke FW. Effects of gender and ethnicity on outcomes after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:486-92. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.11.023.

150. Stone PH. C-reactive protein to identify early risk for development of calcific aortic stenosis: right marker? Wrong time? J Am Coll Cardiol. 2007 Nov 13;50(20):1999-2001. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.065.

151. Sugihara N, Matsuzaki M. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. Jpn Circ J. 1993 Jan;57(1):14-26. DOI: 10.1253/jcj.57.14 PMID: 8437338.

152. Sverdlov AL, Ngo DT, Chan WP, Chirkov YY, Gersh BJ, McNeil JJ, et al. Determinants of aortic sclerosis progression: implications regarding impairment of nitric oxide signalling and potential therapeutics. Eur Heart J. 2012 Oct;33(19):2419-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehs171.

153. Szulc P, Samelson EJ, Sornay-Rendu E, Chapurlat R, Kiel DP. Severity of aortic calcification is positively associated with vertebral fracture in older men--a densitometry study in the STRAMBO cohort. Osteoporos Int. 2013 Apr;24(4):1177-84. doi: 10.1007/s00198-012-2101-z. PMID: 22872071 PMCID: PMC3656471.

154. Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015 May-Aug;12(2):139-41. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.139. PMID: 26604939 PMCID: PMC4625770.

155. Takamoto T, Popp RL. Conduction disturbances related to the site and severity of mitral anular calcification: a 2-dimensional echocardiographic and

electrocardiographic correlative study. Am J Cardiol. 1983 Jun;51(10):1644-9. PMID: 6858870 DOI: 10.1016/0002-9149(83)90202-3.

156. Takasu J, Shavelle DM, O'Brien KD, Babaei A, Rosales J, Mao S, et al. Association between progression of aortic valve calcification and coronary calcification: assessment by electron beam tomography. Acad Radiol. 2005;12(3):298-304. PMID: 15766689 DOI: 10.1016/j.acra.2004.12.022

157. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):503-12. doi: 10.1056/NEJMoa1109034.

158. Thanassoulis G, Massaro JM, Cury R, Manders E, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. Associations of Long-term and Early Adult Atherosclerosis Risk Factors with Aortic and Mitral Valve Calcium. J Am Coll Cardiol. 2010 June 1; 55(22):2491–8. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.019.

159. Torre M, Hwang DH, Padera RF, Mitchell RN, VanderLaan PA. Osseous and chondromatous metaplasia in calcific aortic valve stenosis. Cardiovasc Pathol. 2016 Jan-Feb;25(1):18-24. doi: 0.1016/j.carpath.2015.08.008.

160. Toyofuku M, Taniguchi T, Morimoto T, Yamaji K, Furukawa Y, Takahashi K, et al. Sex Differences in Severe Aortic Stenosis - Clinical Presentation and Mortality. Circ J. 2017 Jul 25;81(8):1213-21. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1244.

161. Tseng WC, Chen YT, Ou SM, Shih CJ, Tarng DC. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Levels With Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Elderly: The Role of Malnourishment. J Am Heart Assoc. 2018 Feb 10;7(4): e007523. doi: 10.1161/JAHA.117.007523. PMID: 29440009 PMCID: PMC5850189.

162. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, Kitagawa T, Ohashi N, Oka T, et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. Atherosclerosis. 2010 Nov;213(1):166-72. PMID: 20869714 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.070.

163. Vavilis G, Bäck M, Occhino G, Trevisan M, Bellocco R, Evans M, et al. Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019 Jan 29;73(3):305-14. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.068. PMID: 30678761.

164. Virdis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al.; from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. Hypertension. 2020 Feb;75(2):302-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643. PMID: 31813345.

165. Völzke H, Haring R, Lorbeer R, Wallaschofski H, Reffelmann T, Empen K, et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. Atherosclerosis. 2010 Apr;209(2):606-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.030.

166. Wald DS, Bangash FA, Morris JK, Wald NJ. Mortality from aortic stenosis: prospective study of serum calcium and phosphate. J Intern Med. 2017 Apr;281(4):407-11. doi: 10.1111/joim.12593. PMID: 28158912.

167. Wald DS, Bestwick JP. Association between serum calcium, serum phosphate and aortic stenosis with implications for prevention. Eur J Prev Cardiol. 2018 Mar;25(5):551-6. doi: 10.1177/2047487318756131. PMID: 29376752.

168. Wilkinson MJ, Ma GS, Yeang C, Ang L, Strachan M, DeMaria AN, et al. The Prevalence of Lipoprotein(a) Measurement and Degree of Elevation Among 2710 Patients With Calcific Aortic Valve Stenosis in an Academic Echocardiography Laboratory Setting. Angiology. 2017 Oct;68(9):795-98. doi: 10.1177/0003319716688415.

169. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2014;35(37):2541–619.https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278

170. Yamamoto H, Shavelle D, Takasu J, Lu B, Mao SS, Fischer H, et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. Am Heart J. 2003 Jul;146(1):153-9. PMID: 12851625 DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00105-4.

171. Yamamoto K, Yamamoto H, Takeuchi M, Kisanuki A, Akasaka T, Ohte N, et al. Risk Factors for Progression of Degenerative Aortic Valve Disease in the Japanese. The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Prospective Analysis. Circ J. 2015;79:2050–7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0499.

172. Ye T, Ma T, Wang Q, Zhang CM, Cao L, Xu BD, et al. Prevalence and risk factors of aortic valve calcification among the elderly residents of Wuxi city, Jiangsu province. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2019 Jul 24;47(7):544-548. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.07.007.

173. Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M, et al. Lipoprotein(a) Induces Human Aortic Valve Interstitial Cell Calcification. JACC Basic Transl Sci. 2017 Aug 28;2(4):358-71. doi: 10.1016/j.jacbts.2017.03.015.

174. Yu B, Khan K, Hamid Q, Mardini A, Siddique A, Aguilar-Gonzalez LP, et al. Pathological significance of lipoprotein(a) in aortic valve stenosis. Atherosclerosis. 2018 May;272:168-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.025.

175. Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, Bavishi C, Lunagaria A, Kottam A, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. Eur J Prev Cardiol. 2015 Apr;22(4):513-8. doi: 10.1177/2047487313519346. PMID: 24431384.

176. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2013 Nov;231(1):61-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023. PMID: 24125412.

177. Zheng KH, Arsenault BJ, Kaiser Y, Khaw K- T, Wareham NJ, Stroes ESG, et al. ApoB/apoA- I Ratio and Lp(a) Associations With Aortic Valve Stenosis Incidence: Insights From the EPIC- Norfolk Prospective Population Study JAHA. 2019;8:e013020 doi.org/10.1161/JAHA.119.013020

178. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019 May 7;73(17):2150-62. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.070.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерно-вікові особливості типів враження клапанів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Кримський терапевтичний журнал. 2010; 2 (2): 42-8. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту, технічне оформлення роботи)*.

2. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості клапанних вражень у пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця та артеріальною гіпертензією при наявності цукрового діабету. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011; 15 (1): 115-7. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, написання тексту публікації)*.

3. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості порушень ритму серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2011; 16: 137-41. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту, підготовка статті до друку)*.

4. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Прогнозування важкості атеросклеротичного враження коронарних судин у пацієнтів з кальцинозом клапанів серця залежно від статі. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017; 29: 145-50. *(Особистий внесок – аналіз літератури, збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту публікації)*.

5. Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7. *(Особистий*

внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тексту, підготовка статті до друку).

6. Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61. *(Особистий внесок – збір та статистична обробка матеріалу, написання тексту статті та підготовка публікації до друку)*.

7. Ivanov V, Iuzvyshyna O, Baranova O, Shchepina N, Savitska Y. Gender differences of structural and functional changes, and left ventricular miocardial remodeling in patients with aortic valve calcification. Georgian Medical News. 2019; 290 (5): 63-8. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тексту статті та підготовка публікації до друку)*.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба серця: особливості клінічного перебігу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України; 2008 Вер 24-26; Київ. УКЖ. 2008; додаток 2. с. 201. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту публікації)*.

9. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Особливості порушень ліпідтранспортної функції крові при кальцинуючій хворобі клапанів серця в поєднані з ГХ у осіб Подільського регіону. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали X Національного конгресу кардіологів України; 2009 Вер 23-25; Київ. УКЖ. 2009; додаток 1. с. 128. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, підготовка публікації до друку)*.

10. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Взаємозв`язок підвищеного рівня ліпопротеїну (а) з наявністю стенозування аортального клапану у осіб з

кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України; 2011 Вер 21-23; Київ. УКЖ. 2011; додаток 1. с. 131. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, математична обробка даних, підготовка публікації до друку)*.

11. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів з кальцинозом клапанів серця. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»; 2017 Чер 23-24; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2017. с. 67-70. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, підготовка публікації до друку)*.

12. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Гендерні особливості враження аортального клапану при його кальцифікації. В: Korecka M, editor. Матеріали International Multidisciplinary Conference «Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland» / «Ключові питання освіти і науки: перспективи розвитку для України та Польщі»; 2018 Jul 20-21; Stalowa Wola. Vol.1. Stalowa Wola: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2018. с. 50-4. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, підготовка публікації до друку)*.

13. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості ураження клапанного апарату серця та порушення атріовентрикулярної провідності в пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-28; Київ. УКЖ. 2018; додаток 1. с. 144-5. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка публікації до друку)*.

14. Іванов ВП, Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ, Щепіна НВ, Сухарєв ВА. Гендерні особливості факторів, асоційованих з наявністю аортального стенозу, у пацієнтів з кальцинозом аортального клапану. В: Матеріали International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries»; 2019 May 10-11; Lublin. Lublin: Izdevnieciba «Baltija

Publishing»; 2019. с. 93-8. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, підготовка публікації до друку)*.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

15. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: сучасні погляди на етіопатогенез. Український медичний часопис. 2008; 67(5): 102-7. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання тексту, технічне оформлення роботи)*.

16. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: клінічна симптоматика, чинники прогресування та несприятливого прогнозу. Український медичний часопис. 2010; 76(2): 84-8. *(Особистий внесок – збір та обробка матеріалу, аналіз літератури, написання тексту, підготовка публікації до друку)*.

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Кальцинуюча хвороба серця: особливості клінічного перебігу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України; 2008 Вер 24-26; Київ. УКЖ. 2008; додаток 2. с. 201. – Публікація тез.

2. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Габчак ОЛ. Особливості порушень ліпідтранспортної функції крові при кальцинуючій хворобі клапанів серця в поєднані з ГХ у осіб Подільського регіону. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали X Національного конгресу кардіологів України; 2009 Вер 23-25; Київ. УКЖ. 2009; додаток 1. с. 128. – Публікація тез.

3. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Взаємозв`язок підвищеного рівня ліпопротеїну (а) з наявністю стенозування аортального клапану у осіб з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України; 2011 Вер 21-23; Київ. УКЖ. 2011; додаток 1. с. 131. – Публікація тез та стендова доповідь.

4. Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів з кальцинозом клапанів серця. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»; 2017 Чер 23-24; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2017. с. 67-70. – Публікація тез.

5. Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ. Гендерні особливості враження аортального клапану при його кальцифікації. В: Korecka M, editor. Матеріали International Multidisciplinary Conference «Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland» / «Ключові питання освіти і науки: перспективи розвитку для України та Польщі»; 2018 Jul 20-21; Stalowa Wola. Vol.1. Stalowa Wola: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2018. с. 50-4. – Публікація тез.

6. Іванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ. Особливості ураження клапанного апарату серця та порушення атріовентрикулярної провідності в

пацієнтів з кальцифікацією клапанів серця неревматичного генезу. В: Шумаков ВО, редактор. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-28; Київ. УКЖ. 2018; додаток 1. с. 144-5. – Публікація тез.

7. Іванов ВП, Баранова ОЛ, Юзвишина ОВ, Щепіна НВ, Сухарєв ВА. Гендерні особливості факторів, асоційованих з наявністю аортального стенозу, у пацієнтів з кальцинозом аортального клапану. В: Матеріали International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries»; 2019 May 10-11; Lublin. Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2019. с. 93-8. – Публікація тез.

Таблиця В.2.1 – Частота реєстрації факторів ризику, супутніх захворювань і станів залежно від статі і наявності кальцифікації аортального клапана

Клінічні форми	Чоловіки без КАК (n=74)	Чоловіки з КАК (n=414)	Жінки без КАК (n=69)	Жінки з КАК (n=425)	P			
					1-2	3-4	1-3	2-4
	1	2	3	4				
Середній вік, роки	67,9 ± 8,9	67,7 ± 10,1	69,1 ± 9,2	73,0 ± 8,7	0,992	0,001	0,413	< 0,001
ІМТ, кг/м^2	26,51 (23,45; 29,98)	27,19 (24,38; 29,75)	26,03 (24,61; 30,46)	26,98 (24,61; 30,45)	0,218	0,682	0,187	0,363
Курці, n (%)	9 (12,2)	78 (18,8)	0 (0)	2 (0,5)	0,167	0,568	0,003	< 0,001
АГ, n (%)	73 (98,6)	395 (95,4)	67 (97,1)	419 (98,6)	0,196	0,364	0,519	0,007
ІХС, n (%)	65 (87,8)	333 (80,4)	60 (86,9)	310 (72,9)	0,130	0,013	0,874	0,010
СН, n (%)	74 (100)	410 (99,0)	69 (100)	148 (98,4)	0,396	0,283	-	0,386
ЦД, n (%)	7 (9,5)	86 (20,8)	29 (42,0)	81 (19,1)	0,023	< 0,001	< 0,001	0,534
ПТГ, n (%)	5 (6,8)	35 (8,5)	3 (4,3)	35 (8,2)	0,624	0,261	0,531	0,909
Подагра, n (%)	2 (2,7)	15 (3,6)	0 (0)	7 (1,6)	0,691	0,283	0,169	0,073
ШВР, n (%)	21 (28,4)	53 (12,8)	14 (20,3)	68 (16,0)	0,001	0,374	0,261	0,187
ФП постійна, n (%)	7 (9,5)	56 (13,5)	8 (11,6)	49 (11,6)	0,337	0,988	0,677	0,382
ФП пароксизмальна та персистуюча, n (%)	12 (16,2)	62 (14,9)	7 (10,1)	87 (20,5)	0,784	0,043	0,285	0,037

продовження табл. В.2.1

Клінічні форми	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
рШКФ, мл/хв/1,73 м^2	77,4 (66,6; 92,5)	72,7 (60,2; 87,7)	52,7 (46,0; 67,0)	59,9 (46,9; 75,0)	0,065	0,107	< 0,001	< 0,001
ЗХС, ммоль/л	5,1 (4,9; 5,6)	5,3 (4,9; 5,8)	5,4 (4,8; 5,7)	5,2 (4,9; 5,7)	0,276	0,423	0,227	0,411
СК, ммоль/л	0,317 (0,245; 0,404)	0,358 (0,277; 0,430)	0,277 (0,210; 0,375)	0,306 (0,247; 0,376)	0,022	0,194	0,188	< 0,001

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІМТ – індекс маси тіла, АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, СН – серцева недостатність, ЦД – цукровий діабет, ПТГ – порушення толерантності до глюкози, ШВР – штучний водій ритму, ФП – фібриляція передсердь, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, ЗХС – загальний холестерин, СК – сечова кислота;

2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2 (для порівняння частот) та критерію Манна-Уїтні (для кількісних ознак).

Таблиця В.2.2 – Частота реєстрації змін лабораторних показників залежно від статі, наявності кальцифікації аортального клапана, аортального стенозу та типу клапанного враження

Клінічні форми	Пацієнти без КАК	Пацієнти з КАК без АС	Пацієнти з КАК та АС	Пацієнти з ІКАК	Пацієнти з поєднаним враженням АК та КМК	Р		
						2-3	4-5	1-3
	1	2	3	4	5			
Кількість пацієнтів в групі								
Чоловіки	74	281	133	278	136			
Жінки	69	278	147	219	206			
рШКФ, мл/хв/1,73 $м^2$								
Чоловіки	77,4 (66,6; 92,5)	73,8 (60,9; 90,8)	72,0 (60,2; 81,7)	75,2 (61,8; 90,1)	69,7 (56,2; 81,6)	0,233	0,003	0,156
Жінки	52,7 (46,0; 67,0)	61,6 (49,3; 77,4)	57,4 (43,8; 72,9)	61,1 (47,2; 75,1)	58,8 (46,6; 75,0)	0,017	0,367	0,029
$p_{чол./жін.}$	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001			
ЗХС, ммоль/л								
Чоловіки	5,1 (4,9; 5,6)	5,4 (4,9; 5,8)	5,0 (4,6; 5,6)	5,4 (4,9; 5,8)	5,2 (4,9; 5,6)	<0,001	0,096	0,046
Жінки	5,4 (4,8; 5,7)	5,2 (4,9; 5,7)	5,1 (4,8; 5,8)	5,2 (4,9; 5,7)	5,2 (4,8; 5,8)	0,295	0,857	0,583
$p_{чол./жін.}$	0,227	0,119	0,322	0,169	0,586			

продовження табл. В. 2.2

Клінічні форми	1	2	3	4	5	2-3	4-5	1-3
СК, ммоль/л								
Чоловіки	0,317 (0,245; 0,404)	0,347 (0,271; 0,415)	0,379 (0,301; 0,464)	0,356 (0,276; 0,421)	0,371 (0,282; 0,458)	0,037	0,296	0,127
Жінки	0,277 (0,210; 0,375)	0,294 (0,234; 0,364)	0,356 (0,278; 0,385)	0,306 (0,252; 0,377)	0,309 (0,235; 0,375)	0,007	0,541	0,670
$p_{чол./жін.}$	0,188	< 0,001	0,046	0,022	< 0,001			

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КМК – кільце мітрального клапана, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, ЗХС – загальний холестерин, СК – сечова кислота;

2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2 (для порівняння частот) та критерію Манна-Уїтні (для кількісних ознак).

Таблиця В.3.1 – Гендерно-вікові особливості поширеності артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця у пацієнтів кардіологічного стаціонару (n = 4000)

Захворювання		Вікові групи						Всі
		30-39 років	40-49 років	50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років і старші	
		1	2	3	4	5	6	
АГ, n (%)	ч	33 (80,5)$^{3-6}$	210 (89,3)$^{3-6}$	544 (93,4)^{1,2,4,5}	627 (96,2)$^{1-3}$	383 (96,9)$^{1-3}$	96 (96,0)^{1,2}	1893 (94,4)
	ж	12 (46,2)$^{3-6}$	93 (62,4)$^{3-6}$	378 (88,5)$^{1,2,4-6}$	559 (93,9)$^{1-3}$	548 (95,6)$^{1-3}$	214 (96,1)$^{1-3}$	1804 (90,4)
$p_{\text{чол.-жін.}}$		0,004	< 0,001	0,006	0,070	0,291	0,725	< 0,001
ІХС, всі форми, n (%)	ч	11 (26,8)$^{2-6}$	120 (51,1)$^{1, 3-6}$	389 (66,8)$^{1,2,4-6}$	478 (73,3)$^{1-3,5,6}$	314 (79,5)$^{1-4}$	84 (84,0)$^{1-4}$	1396 (69,6)
	ж	2 (7,7)$^{3-6}$	19 (12,8)$^{3-6}$	161 (37,7)$^{1,2,4-6}$	325 (54,6)$^{1-3,5,6}$	412 (71,9)$^{1-4,6}$	192 (85,3)$^{1-5}$	1111 (55,7)
$p_{\text{чол.-жін.}}$		0,054	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,007	0,756	< 0,001
Гострі форми ІХС, n (%), в т.ч	ч	4 (9,7)$^{2-6}$	63 (26,8)$^{1,4-6}$	180 (30,9)^{1,6}	220 (33,7)^{1,2,6}	138 (35,0)^{1,2,6}	54 (54,0)$^{1-5}$	659 (32,9)
	ж	2 (7,7)^{5,6}	13 (8,7)$^{3-6}$	68 (15,9)$^{2,4-6}$	130 (21,8)^{2,3,6}	143 (24,9)$^{1-3,6}$	84 (37,3)$^{1-5}$	440 (22,1)
$p_{\text{чол.-жін.}}$		0,773	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,005	< 0,001
ГІМ, n (%)	ч	2 (4,9)$^{3-6}$	29 (12,3)$^{4-6}$	96 (16,5)^{1,5,6}	120 (18,4)^{1,2,6}	88 (22,3)$^{1-3,6}$	38 (38,0)$^{1-5}$	373 (18,6)
	ж	1 (3,8)^{6}	4 (2,7)$^{4-6}$	18 (4,2)^{2,3,6}	57 (9,6)^{2,3,6}	66 (11,5)$^{1-5}$	56 (24,9)*	202 (10,1)
$p_{\text{чол.-жін.}}$		0,842	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,016	< 0,001
ПІКС, n (%)	ч	2 (4,9)	11 (4,7)^{5}	43 (7,4)	47 (7,2)	40 (10,1)^{2}	8 (8,0)	151 (7,5)
	ж	0 (0,0)	0 (0,0) $^{4-6}$	3 (0,7)$^{4-6}$	20 (3,4)^{2,3,6}	31 (5,4)^{2,3}	16 (7,1)$^{2-4}$	70 (3,5)
$p_{\text{чол.-жін.}}$		0,253	0,007	< 0,001	0,003	0,006	0,773	< 0,001

Примітки:

1. АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ГІМ – гострий інфаркт міокарда, ПІКС – післяінфарктний кардіосклероз, ч – чоловіки, ж – жінки;

2. Верхнім індексом позначені достовірні ($p < 0,05$) відмінності частоти реєстрації захворювань між різними віковими групами (цифра групи відповідає індексу); достовірність відмінностей розрахована за критерієм χ^2.

Таблиця В.3.2 – Гендерно-вікові особливості поширеності кальцифікації аортального клапана у пацієнтів кардіологічного стаціонару (n = 4000)

Наявність кальцифікації клапанів серця		Вікові групи						Всі
		30-39 років	40-49 років	50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років і старші	
		1	2	3	4	5	6	
Кількість пацієнтів в групах	ч	41	235	582	652	395	100	2005
	ж	26	149	427	595	573	225	1995
КАК, n (%), в т. ч.:	ч	0^{2-6}	$3\ (1{,}3)^{1,3-6}$	$59\ (10{,}1)^{1,2,4-6}$	$121\ (18{,}6)^{1-3,5-6}$	$110\ (27{,}8)^{1-4,6}$	$38\ (38{,}0)^{1-5}$	331 (16,5)
	ж	$0^{2,4-6}$	$2\ (1{,}3)^{1,3-6}$	$34\ (7{,}9)^{2,4-6}$	$123\ (20{,}7)^{1-3,5-6}$	$211\ (36{,}8)^{1-4,6}$	$114\ (50{,}7)^{1-5}$	484 (24,3)
$p_{чол-жін}$			0,956	0,238	0,347	0,004	0,035	< 0,001
ІКАК, n (%)	ч	0^{2-6}	$3\ (1{,}3)^{1,3-6}$	$53\ (9{,}1)^{1,2,4-6}$	$101\ (15{,}5)^{1-3,5-6}$	$93\ (23{,}5)^{1-4}$	$31\ (31{,}0)^{1-4}$	281 (14,0)
	ж	$0^{2,4-6}$	$2\ (1{,}3)^{1,3-6}$	$30\ (7{,}0)^{2,4-6}$	$88\ (14{,}8)^{1-3,5-6}$	$130\ (22{,}7)^{1-4,6}$	$65\ (28{,}9)^{1-5}$	315 (15,8)
$p_{чол-жін}$			0,956	0,235	0,730	0,756	0,700	0,115
КАК/ККМК, n (%)	ч	0	0^{4-6}	$6\ (1{,}0)^{4-6}$	$20\ (3{,}1)^{2,3,6}$	$17\ (4{,}3)^{2,3}$	$7\ (7{,}0)^{2-4}$	50 (2,5)
	ж	$0^{5,6}$	0^{4-6}	$4\ (0{,}8)^{4-6}$	$35\ (5{,}9)^{2,3,5,6}$	$81\ (14{,}1)^{1-4,6}$	$49\ (21{,}8)^{1-5}$	169 (8,5)
$p_{чол-жін}$				0,881	0,016	< 0,001	0,001	< 0,001

Примітки:

1. КАК – кальцифікації аортального клапана, АК – аортальний клапан, КМК – кільце мітрального клапана, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана;

2. Верхнім індексом позначені достовірні ($p < 0{,}05$) відмінності частоти реєстрації захворювань між різними віковими групами (цифра групи відповідає індексу); достовірність відмінностей розрахована за критерієм χ^2

Таблиця В.3.3 – Гендерно-вікові особливості наявності аортального стенозу залежно від типу ураження клапанів у пацієнтів кардіологічного стаціонару, направлених на ехокардіографію (n = 4000)

Частота реєстрації аортального стенозу в групах		Вікові групи				Всі
		50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років і старші	
		1	2	3	4	
Кількість пацієнтів в загальних групах	ч	582	652	395	100	2005
	ж	427	595	573	225	1995
АС, n (%)	ч	18 (3,1)$^{2-4}$	46 (7,1)^{1,3,4}	49 (12,4)^{1,2}	14 (14,0)^{1,2}	127 (6,3)
	ж	5 (1,2)$^{2-4}$	29 (4,9)^{1,3,4}	72 (12,6)^{1,2,4}	41 (18,2)$^{1-3}$	147 (7,4)
$p_{чол/жін}$		0,043	0,106	0,941	0,348	0,195
Кількість пацієнтів в групах з ІКАК	ч	53	101	93	31	281
	ж	30	88	130	65	315
АС, n (%)	ч	15 (28,3)	34 (33,7)	40 (43,0)	12 (38,7)	101 (35,9)
	ж	3 (10,0)^{3,4}	21 (23,9)	42 (32,3)^{1}	21 (32,3)^{1}	87 (27,6)
$p_{чол/жін}$		0,052	0,139	0,102	0,537	0,013
Кількість пацієнтів в групах з КАК/ККМК	ч	6	20	17	7	50
	ж	4	35	81	49	169
АС, n (%)	ч	3 (50,0)	12 (60,0)	9 (52,9)	2 (28,6)	26 (52,0)
	ж	2 (50,0)	8 (22,8)	30 (37,0)	20 (40,8)	60 (35,5)
$p_{чол/жін}$		1,0	0,006	0,223	0,535	0,036
Достовірність відмінності між групами ІКАК та КАК/ККМК, p	ч	0,274	0,027	0,449	0,615	0,050
	ж	0,034	0,906	0,481	0,349	0,072

Примітки:

1.АС – аортальний стеноз, АК – аортальний клапан, КМК – кільце мітрального клапана, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального та кільця мітрального клапана;

2. Верхнім індексом позначені достовірні ($p < 0,05$) відмінності частоти реєстрації захворювань між різними віковими групами (цифра групи відповідає індексу); достовірність відмінностей розрахована за критерієм χ^2.

Таблиця В.3.4 – Гендерно-вікові особливості поширеності ішемічної хвороби серця у пацієнтів кардіологічного стаціонару (n = 4000)

Захворювання	Вікові групи				Всі*
	50-59 років	60-69 років	70-79 років	80 років і старші	
1	2	3	4	5	6
Чоловіки					
ІХС, всі форми без КАК, n (%)	348 (66,5)	385 (72,5)	227 (79,6)	52 (83,4)	1012 (72,2)
ІХС, всі форми з КАК, n (%)	41 (69,5)	93 (76,8)	87 (79,1)	32 (84,2)	253 (77,1)
$p_{\text{без КАК/з КАК}}$	0,648	0,328	0,902	0,964	0,071
ІХС, всі форми з КАК без АС, n (%)	31 (75,6)	58 (77,3)	50 (81,9)	21 (87,5)	160 (79,6)
ІХС, всі форми з КАК з АС, n (%)	10 (55,6)	35 (76,1)	37 (75,5)	11 (78,6)	93 (73,2)
$p_{\text{з КАК без АС /з КАК з АС}}$	0,123	0,875	0,408	0,467	0,181
ІХС, всі форми з ІКАК без АС, n (%)	29 (76,3)	51 (76,1)	45 (84,9)	16 (84,2)	141 (79,7)
ІХС, всі форми з ККМК без АС, n (%)	2 (66,7)	7 (87,5)	5 (62,5)	5 (100)	19 (79,2)
$p_{\text{з ІКАК без АС /з ККМК без АС}}$	0,708	0,467	0,124	0,342	0,955
ІХС, всі форми з ІКАК, n (%)	38 (71,7)	77 (76,2)	75 (80,6)	25 (80,6)	215 (77,3)
ІХС, всі форми з ККМК, n (%)	3 (50,0)	16 (80,0)	12 (70,6)	7 (100,0)	38 (76,0)
$p_{\text{з ІКАК /з ККМК}}$	0,887	0,716	0,349	0,205	0,836

продовження табл. В.3.4

1	2	3	4	5	6
Жінки					
ІХС, всі форми без КАК, n (%)	139 (35,4)	252 (53,4)	259 (71,5)	93 (83,7)	743 (55,5)
ІХС, всі форми з КАК, n (%)	22 (64,7)	73 (59,3)	153 (72,5)	99 (86,8)	347 (71,7)
$p_{\text{без КАК/з КАК}}$	0,007	0,237	0,804	0,517	< 0,001
ІХС, всі форми з КАК без АС, n (%)	19 (65,5)	60 (63,8)	102 (73,4)	63 (86,3)	244 (72,8)
ІХС, всі форми з КАК з АС, n (%)	3 (60,0)	13 (44,8)	51 (70,8)	36 (87,8)	103 (70,1)
$p_{\text{з КАК без АС /з КАК з АС}}$	0,812	0,069	0,694	0,819	0,533
ІХС, всі форми з ІКАК без АС, n (%)	17 (62,9)	42 (62,7)	62 (70,5)	37 (84,1)	158 (69,9)
ІХС, всі форми з ККМК без АС, n (%)	2 (100)	18 (66,7)	40 (78,4)	26 (89,7)	86 (78,9)
$p_{\text{з ІКАК без АС /з ККМК без АС}}$	0,288	0,716	0,305	0,499	0,083
ІХС, всі форми з ІКАК, n (%)	19 (63,3)	51 (57,9)	93 (71,5)	56 (86,1)	219 (69,9)
ІХС, всі форми з ККМК, n (%)	3 (75,0)	22 (62,9)	60 (74,1)	43 (87,8)	128 (75,7)
$p_{\text{з ІКАК /з ККМК}}$	0,647	0,618	0,688	0,802	0,178

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця, КАК – кальцифікація аортального клапана; АС – аортальний стеноз; ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана; ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана.

2. * - включені пацієнти старших вікових груп (понад 50 років).

3. Достовірність відмінностей між групами розрахована за критерієм χ^2.

Таблиця В.4.1 – Частота реєстрації клінічних форм ішемічної хвороби серця залежно від статі і наявності кальцифікації аортального клапана

Клінічні форми	Чоловіки без КАК (n = 74)	Чоловіки з КАК (n = 414)	Жінки без КАК (n = 69)	Жінки з КАК (n = 425)	P			
					1-2	3-4	1-3	2-4
	1	2	3	4				
ІХС, n (%)	65 (87,8)	333 (80,4)	60 (86,9)	310 (72,9)	0,130	0,013	0,874	0,010
ІХС + ЦД, n (%)	7 (9,5)	78 (18,8)	27 (39,1)	73 (17,2)	0,050	< 0,001	< 0,001	0,531
Гострий ІМ, n (%)	14 (18,9)	102 (24,6)	20 (28,9)	94 (22,1)	0,287	0,209	0,158	0,388
Повторний ІМ, n (%)	6 (8,1)	49 (11,8)	6 (8,7)	33 (7,8)	0,350	0,790	0,899	0,047
ІМ в анамнезі, n (%)	17 (22,9)	93 (22,5)	20 (28,9)	58 (13,6)	0,923	0,001	0,412	0,001
Нестабільна стенокардія, n (%)	15 (20,3)	57 (13,8)	10 (14,5)	38 (8,9)	0,146	0,149	0,363	0,027

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда;
2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2.

Таблиця В.4.2 – Розподіл клінічних форм ішемічної хвороби серця залежно від статі і наявності супутнього ураження мітрального клапана

Клінічні форми	Чоловіки з ІКАК (n = 278)	Чоловіки з КАК/ККМК (n = 136)	Жінки з ІКАК (n = 219)	Жінки з КАК /ККМК (n = 206)	P			
					1-2	3-4	1-3	2-4
	1	2	3	4				
ІХС, n (%)	226 (81,3)	107 (78,7)	162 (73,9)	148 (71,8)	0,528	0,622	0,050	0,156
ІХС + ЦД, n (%)	54 (19,4)	24 (17,6)	30 (13,7)	43 (20,9)	0,664	0,050	0,091	0,462
Гострий ІМ, n (%)	70 (25,2)	32 (23,5)	57 (26,0)	37 (17,9)	0,714	0,045	0,829	0,209
Повторний ІМ, n (%)	34 (12,2)	15 (11,0)	20 (9,1)	13 (6,3)	0,722	0,277	0,271	0,119
ІМ в анамнезі, n (%)	65 (23,4)	28 (20,6)	32 (14,6)	26 (12,6)	0,523	0,247	< 0,001	0,048
Нестабільна стенокардія, n (%)	42 (15,1)	15 (11,0)	18 (8,2)	20 (9,7)	0,258	0,591	0,019	0,693

Примітки:

1. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда;
2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2.

Таблиця В.4.3 – Розподіл клінічних форм ішемічної хвороби серця залежно від статі і наявності аортального стенозу

Клінічні форми	Чоловіки з КАК без АС (n = 281)	Чоловіки з КАК і АС (n = 133)	Жінки з КАК без АС (n = 278)	Жінки з КАК і АС (n = 147)	P			
					1-2	3-4	1-3	2-4
	1	2	3	4				
ІХС, n (%)	252 (89,7)	81 (60,9)	217 (78,1)	93 (63,3)	< 0,001	0,001	< 0,001	0,684
ІХС + ЦД, n (%)	57(20,3)	21 (15,8)	50 (17,9)	23 (15,6)	0,523	0,543	0,489	0,651
Гострий ІМ, n (%)	78 (27,8)	24 (18,0)	72 (25,9)	22 (14,9)	0,032	0,009	0,620	0,487
Повторний ІМ, n (%)	40 (14,2)	9 (6,8)	21 (7,6)	12 (8,2)	0,028	0,823	0,011	0,658
ІМ в анамнезі, n (%)	73 (25,9)	20 (15,0)	44 (15,8)	14 (9,5)	0,013	0,072	0,003	0,158
Нестабільна стенокардія, n (%)	44 (15,7)	13 (9,8)	27 (9,7)	11 (7,5)	0,105	0,444	0,035	0,494

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз, ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда;
2. Достовірність відмінностей між групами розраховували з використанням критерію χ^2.

Таблиця В.4.4 – Поширеність різних форм ішемічної хвороби серця у пацієнтів, яким було виконано аортовентрикулокоронарографію, залежно від наявності кальцифікації аортального клапана та статі

Показники	Чоловіки без КАК (n = 35)	Чоловіки з КАК (n = 184)	Жінки без КАК (n = 36)	Жінки з КАК (n = 92)	Достовірність різниці між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Вік, роки	63,6 ± 6,6	63,2 ± 8,9	65,4 ± 7,6	66,8 ± 8,6	0,752	0,368	0,451	0,002
ІХС, n (%)	34 (97,1)	154 (83,7)	36 (100)	77 (83,7)	0,036	0,009	0,307	1,0
ІМ*, n (%)	16 (45,7)	104 (56,5)	25 (69,4)	57 (61,9)	0,239	0,427	0,043	0,388
ІХС+ЦД, n (%)	4 (11,4)	43 (23,4)	17 (47,2)	29 (31,5)	0,115	0,096	0,001	0,146
Коронарне русло без значимих уражень	6 (17,1)	44 (23,9)	8 (22,2)	26 (28,3)	0,004#	0,900#	0,077#	0,066#
уражений 1 басейн	8 (22,9)	21 (11,4)	9 (25,0)	20 (21,7)				
уражені 2 басейни	17 (48,6)	51 (27,8)	8 (22,2)	22 (23,9)				
уражені 3 басейни	4 (11,4)	68 (36,9)	11 (30,6)	24 (26,1)				
ІВАКС, бали	7,0 (2,0;13,5)	10,0 (2,5; 19,25)	10,25 (1,0; 16,5)	7,75 (0; 17,0)	0,103	0,672	0,448	0,149

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, ЦД – цукровий діабет, ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин;
2. * – включаючи гострий інфаркт міокарда та інфаркт міокарда в анамнезі;
3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні та критерію χ^2; # – достовірність різниці розподілу частот розраховано з використанням критерію χ^2 Пірсона.

Таблиця В.4.5 – Аналіз даних пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана, яким було виконано аортовентрикулокоронарографію, залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана

Показники	Чоловіки ІКАК (n = 117)	Чоловіки КАК/ ККМК (n = 67)	Жінки ІКАК (n = 55)	Жінки КАК/ ККМК (n = 37)	Достовірність різниці між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Вік, роки	62,1 ± 9,1	65,1 ± 8,4	65,5 ± 8,1	68,9 ± 9,1	0,034	0,095	0,018	0,047
ІХС, n (%)	99 (84,6)	55 (82,1)	47 (85,5)	30 (81,1)	0,655	0,578	0,886	0,899
ІМ*, n (%)	70 (59,8)	34 (50,7)	36 (65,5)	21 (56,8)	0,232	0,399	0,479	0,557
ІХС+ЦД, n (%)	28 (23,9)	15 (22,4)	15 (27,3)	14 (37,8)	0,812	0,285	0,637	0,093
Коронарне русло без значимих уражень	29 (24,8)	15 (22,4)	18 (32,7)	8 (21,6)	0,269#	0,586#	0,455#	0,024#
уражений 1 басейн	17 (14,5)	4 (6,0)	10 (18,2)	10 (27,0)				
уражені 2 басейни	29 (24,8)	22 (32,8)	14 (25,5)	8 (21,6)				
уражені 3 басейни	42 (35,9)	26 (38,8)	13 (23,6)	11 (29,7)				
ІВАКС, бали	10,0 (2,0; 18,5)	11,5 (3,0; 20,0)	7,0 (0; 14,5)	11,0 (1,0; 18,5)	0,529	0,098	0,078	0,897

Примітки:

1. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, ЦД – цукровий діабет, ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин;
2. * – інфаркт міокарда, включаючи гострий інфаркт міокарда та інфаркт міокарда в анамнезі;
3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні та критерію χ^2; # – достовірність різниці розподілу частот розраховано з використанням критерію χ^2 Пірсона.

Таблиця В.4.6 – Аналіз даних пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана, яким було виконано аортовентрикулокоронарографію, залежно від наявності стенозу аортального клапана

Показники	Чоловіки з КАК без АС (n = 127)	Чоловіки з КАК та АС (n = 57)	Жінки з КАК без АС (n = 63)	Жінки з КАК та АС (n = 29)	Достовірність різниці між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Вік, роки	63,1 ± 9,1	63,4 ± 8,6	66,6 ± 7,8	67,4 ± 10,3	0,789	0,684	0,002	0,058
ІХС, n (%)	126 (99,2)	28 (49,1)	63 (100)	14 (48,3)	< 0,001	< 0,001	0,480	0,941
ІМ*, n (%)	89 (70,1)	15 (26,3)	49 (77,8)	8 (27,6)	< 0,001	< 0,001	0,263	0,899
ІХС+ЦД, n (%)	30 (23,6)	13 (22,8)	19 (30,2)	10 (34,5)	0,904	0,678	0,332	0,247
Коронарне русло без значимих уражень	19 (14,9)	25 (43,8)	12 (19,0)	14 (48,3)	< 0,001#	0,047#	0,150#	0,551#
уражений 1 басейн	16 (12,7)	5 (8,8)	15 (23,8)	5 (17,2)				
уражені 2 басейни	37 (29,1)	14 (24,6)	16 (25,5)	6 (20,7)				
уражені 3 басейни	55 (43,3)	13 (22,8)	20 (31,7)	4 (13,8)				
ІВАКС, бали	14,0 (7,0; 22,0)	3,0 (0; 10,0)	11,0 (3,5; 18,0)	1,0 (0; 10,0)	< 0,001	0,006	0,073	0,901

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, ЦД – цукровий діабет, ІВАКС – індекс важкості атеросклерозу коронарних судин;

2. * – інфаркт міокарда, включаючи гострий інфаркт міокарда та інфаркт міокарда в анамнезі;

3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні та критерію χ^2; # – достовірність різниці розподілу частот розраховано з використанням критерію χ^2 Пірсона.

Таблиця В.4.7 – Порушення функції клапанів серця у пацієнтів, госпіталізованих у кардіологічне відділення, залежно від наявності кальцифікації аортального клапана (без ознак аортального стенозу) та статі

Показники	Чоловіки без КАК (n = 74)	Чоловіки з КАК без АС (n = 281)	Жінки без КАК (n = 69)	Жінки з КАК без АС (n = 278)	Достовірність відмінностей, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
АР всього, n (%), в т.ч.:	10 (13,5)	83 (29,5)	10 (14,5)	81 (29,1)	0,005	0,013	0,866	0,917
АР I ступеня, n (% від АР)	9 (90,0)	62 (74,7)	8 (80,0)	49 (60,5)	0,282	0,229	0,531	0,052
АР II ступеня, n (% від АР)	1 (10,0)	21 (25,3)	2 (20,0)	32 (39,5)	0,282	0,229	0,531	0,052
МР всього, n (%), в т.ч.:	53 (71,6)	189 (67,3)	53 (76,8)	187 (67,3)	0,474	0,124	0,479	0,999
МР I ступеня, n (% від МР)	36 (67,9)	108 (57,1)	34 (64,2)	93 (49,7)	0,158	0,063	0,682	0,149
МР II ступеня, n (% від МР)	16 (30,2)	79 (41,8)	17 (32,1)	88 (47,1)	0,126	0,052	0,834	0,305
МР III ступеня, n (% від МР)	1 (1,9)	2 (1,1)	2 (3,7)	6 (3,2)	0,630	0,839	0,558	0,148
ТР всього, n (%), в т.ч.:	55 (74,3)	171 (60,9)	49 (71,0)	160 (57,6)	0,032	0,041	0,657	0,427
ТР I ступеня, n (% від ТР)	33 (60,0)	92 (53,8)	24 (48,9)	66 (41,2)	0,421	0,339	0,259	0,022
ТР II ступеня, n (% від ТР)	21 (38,2)	72 (42,1)	22 (44,9)	75 (46,9)	0,607	0,808	0,487	0,383
ТР III ступеня, n (% від ТР)	1 (1,8)	7 (4,1)	3 (6,2)	19 (11,9)	0,427	0,251	0,255	0,009
Пікова швидкість на АК, м/с	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,2; 1,5)	1,5 (1,4; 1,7)	0,344	<0,001	0,446	<0,001
Градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	7,0 (6,0; 9,0)	7,0 (6,0; 9,0)	7,0 (5,0; 8,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,366	<0,001	0,505	<0,001

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз, АР – аортальна регургітація, МР – мітральна регургітація, ТР – трикуспідальна регургітація, АК – аортальний клапан;

2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні та критерію χ^2.

Таблиця В.4.8 – Показники швидкості току крові на аортальному клапані у пацієнтів, госпіталізованих в кардіологічне відділення, залежно від наявності кальцифікації аортального клапана (без ознак аортального стенозу) та статі

Показники	Чоловіки без КАК	Чоловіки з КАК без АС	Жінки без КАК	Жінки з КАК без АС	Достовірність відмінностей, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Вік до 70 років, n	*46*	*157*	*32*	*98*				
Пікова швидкість на АК, м/с	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,3; 1,6)	1,3 (1,2; 1,5)	1,5 (1,4; 1,6)	0,064	< 0,001	0,266	0,013
Градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (6,0; 9,0)	6,0 (5,0; 9,0)	7,5 (7,0; 9,0)	0,061	< 0,001	0,300	0,008
Вік 70 років і старше, n	*28*	*123*	*37*	*180*				
Пікова швидкість на АК, м/с	1,5 (1,4; 1,7)	1,5 (1,3; 1,6)	1,5 (1,3; 1,6)	1,5 (1,4; 1,7)	0,315	0,021	0,340	0,001
Градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	8,0 (7,0; 9,5)	8,0 (6,0; 9,0)	8,0 (6,0; 9,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,275	0,039	0,368	0,001

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, АС – аортальний стеноз, АК – аортальний клапан;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні.

Таблиця В.4.9 – Показники току крові на аортальному клапані у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від ступеню кальцифікації, статі та віку

Показники току крові на АК		Ступені кальцифікації АК			Достовірність відмінностей між групами, p		
		I ступінь	II ступінь	III ступінь			
		1	2	3	1-2	2-3	1-3
Середній вік, роки	чол.	63,9 ± 10,1	69,5 ± 9,6	69,3 ± 9,6	< 0,001	0,864	< 0,001
	жін	70,1 ± 10,1	73,8 ± 8,6	74,4 ± 7,8	0,003	0,618	0,007
	$p_{чол/жін}$	< 0,001	< 0,001	0,001			
Вікова група молодші ніж 70 років, n	чол.	95	89	38			
	жін	49	66	22			
Пікова швидкість току крові на АК, м/с	чол.	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,4; 1,9)	3,6 (2,7; 5,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	жін	1,5 (1,4; 1,7)	1,5 (1,4; 1,7)	3,7 (2,3; 4,9)	0,348	< 0,001	< 0,001
	$p_{чол/жін}$	0,011	0,899	0,407			
Градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	чол.	7,0 (6,0; 9,0)	8,0 (7,0; 13,0)	45,0 (26,0; 90,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	жін.	8,0 (7,0; 10,0)	8,0 (7,0; 11,0)	42,5 (21,0; 81,0)	0,343	< 0,001	< 0,001
	$p_{чол/жін}$	0,007	0,896	0,429			
Вікова група 70 років і старші, n	чол.	39	111	39			
	жін	52	177	57			
Пікова швидкість току крові на АК, м/с	чол.	1,4 (1,2; 1,7)	1,5 (1,4; 1,7)	2,9 (2,3; 4,5)	0,010	< 0,001	< 0,001
	жін	1,6 (1,4; 1,8)	1,6 (1,4; 1,9)	2,9 (2,4; 3,9)	0,108	< 0,001	< 0,001
	$p_{чол/жін}$	0,056	0,044	0,890			
Градієнт тиску на АК, мм рт.ст.	чол.	7,0 (5,0; 10,0)	8,0 (7,0; 11,0)	30,0 (19,0; 68,0)	0,009	< 0,001	< 0,001
	жін.	9,0 (7,0; 13,0)	9,0 (7,0; 13,0)	30,0 (21,0; 51,0)	0,132	< 0,001	< 0,001
	$p_{чол/жін}$	0,054	0,053	0,902			

Примітки:

1. АК – аортальний клапан;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні.

Таблиця В.4.10 – Ураження клапанів у пацієнтів з наявністю кальцифікації аортального клапана залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Показники	Чоловіки АК (n = 278)	Чоловіки АК КМК (n = 136)	Жінки АК (n = 219)	Жінки АК КМК (n = 206)	Достовірність відміностей між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Ступені кальцифікації АК:								
I ступінь, n (%)	108 (38,8)	26 (19,1)	74 (33,8)	27 (13,1)	0,001	< 0,001	0,245	0,133
II ступінь, n (%)	125 (44,9)	75 (55,1)	117 (53,4)	126 (61,2)	0,052	0,107	0,061	0,268
III ступінь, n (%)	45 (16,2)	35 (25,7)	28 (12,8)	53 (25,7)	0,021	< 0,001	0,287	0,999
Супутня кальцифікація КМК, n (%)	0 (0)	136 (100)	0 (0)	206 (100,0)	< 0,001	< 0,001	-	-
Масивна кальцифікація КМК, n (%)	0 (0)	30 (22,1)	0 (0)	36 (17,5)	< 0,001	< 0,001	-	0,293
Порушення функції АК:								
без порушення функції АК, n (%)	141 (50,7)	57 (41,9)	120 (54,8)	77 (37,4)	0,092	< 0,001	0,366	0,401
АС без супутньої АР, n (%)	37 (13,3)	13 (9,6)	33 (15,1)	43 (20,9)	0,271	0,119	0,576	0,006
АР без супутнього АС, n (%)	54 (19,4)	29 (21,3)	42 (19,2)	39 (18,9)	0,650	0,948	0,945	0,588
АС + АР, n (%)	46 (16,5)	37 (27,2)	24 (10,9)	47 (22,8)	0,011	0,001	0,075	0,356
АС всього, n (%)	83 (29,9)	50 (36,8)	57 (26,0)	90 (43,7)	0,157	< 0,001	0,346	0,203
АС I ступеня, n (% від АС)	44 (53,0)	25 (50,0)	36 (63,2)	55 (61,1)	0,736	0,803	0,233	0,203
АС II ступеня, n (% від АС)	17 (20,5)	10 (20,0)	5 (8,7)	17 (18,9)	0,947	0,094	0,061	0,873
АС III ступеня, n (% від АС)	22 (26,5)	15 (30,0)	16 (28,1)	18 (20,0)	0,663	0,258	0,838	0,182
АР всього, n (%)	100 (35,9)	66 (48,5)	66 (30,1)	86 (41,7)	0,014	0,013	0,171	0,217
АР I ступеня, n (% від АР)	62 (62,0)	40 (60,6)	36 (54,6)	45 (52,3)	0,857	0,786	0,339	0,308
АР II ступеня, n (% від АР)	38 (38,0)	26 (39,4)	29 (43,9)	40 (46,5)	0,857	0,752	0,445	0,380
АР III ступеня, n (% від АР)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	1 (1,2)	0,999	0,850	0,217	0,379
МР всього, n (%)	176 (63,3)	115 (84,4)	139 (63,5)	162 (78,6)	< 0,001	0,001	0,971	0,172

Примітки: 1. АК – аортальний клапан, КМК – кільце мітрального клапана, АС – аортальний стеноз, АР – аортальна регургітація, МР – мітральна регургітація; використовували критерій χ^2.

Таблиця В.4.11 – Показники структурно-функціонального стану міокарда* залежно від наявності кальцифікації аортального клапана (без ознак аортального стенозу) та статі

Показники	Чоловіки без КАК (n = 43)	Чоловіки з КАК (n = 219)	Жінки без КАК (n = 29)	Жінки з КАК (n = 273)	p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
ІЛП, см/м^2	2,1 (1,9; 2,3)	2,2 (1,9; 2,4)	2,2 (1,9; 2,5)	2,3 (2,0; 2,5)	0,575	0,454	0,213	0,012
$P_{сист}$ ЛА, мм рт.ст.	32,1 (20,0; 45,0)	33,0 (20,0; 45,0)	39,0 (21,0; 50,0)	33,5 (20,0; 45,0)	0,989	0,169	0,151	0,601
ІПШ, см/м^2	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,1; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	1,2 (1,1; 1,4)	0,321	0,006	0,487	0,075
ІКДР, см/м^2	2,7 (2,4; 2,9)	2,7 (2,4; 2,9)	2,8 (2,6; 3,0)	2,7 (2,4; 2,9)	0,888	0,106	0,235	0,876
ІКСР, см/м^2	1,9 (1,6;2,1)	1,8 (1,5; 2,1)	1,9 (1,7; 2,1)	1,7 (1,5; 1,9)	0,276	0,019	0,841	0,074
ФВ, %	57,1 (50,0; 64,0)	59,0 (51,0; 68,0)	60,0 (55,0; 65,0)	63,5 (58,0; 71,0)	0,146	0,024	0,105	0,001
ФС, %	14,6 (13,2;16,3)	14,4 (12,9; 16,1)	14,7 (13,6; 16,4)	14,6 (13,4; 15,9)	0,788	0,698	0,726	0,550
ВТМ, од.	0,41 (0,35;0,44)	0,44 (0,38; 0,49)	0,43 (0,38; 0,49)	0,48 (0,43; 0,53)	0,035	0,028	0,156	0,000
ІММЛШ, г/м^2	113,5 (92,2; 128,6)	122,8 (100,1; 141,7)	113,6 (89,7; 138,9)	117,6 (99,1; 134,1)	0,037	0,456	0,931	0,193

Примітки:

1. * - без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі;

2. КАК – кальцифікація аортального клапана, $P_{сист}$ ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІЛП – індекс розміру лівого передсердя, ІПШ – індекс розміру правого шлуночка, ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, ФС – фракція скорочення середнього шару міокарда, ВТМ – відносна товщина міокарда, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка;

3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні.

Таблиця В.4.12 – Показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана* (без ознак аортального стенозу) залежно від наявності супутньої кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Показники	Чоловіки ІКАК (n = 88)	Чоловіки АК/КМК (n = 42)	Жінки ІКАК (n = 91)	Жінки АК/КМК (n = 71)	p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
ІЛП, см/м^2	2,1 (1,9; 2,3)	2,3 (2,2; 2,5)	2,2 (1,9; 2,4)	2,3 (2,1; 2,5)	< 0,001	0,229	0,006	0,842
$P_{сист}$ ЛА, мм рт.ст.	31,0 (20,0; 43,0)	36,0 (20,0; 50,0)	33,0 (20,0; 45,0)	35,0 (20,0; 46,0)	0,317	0,527	0,558	0,847
ІПШ, см/м^2	1,3 (1,0; 1,4)	1,3 (1,2; 1,5)	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,4)	0,038	0,915	0,599	0,010
ІКДР, см/м^2	2,6 (2,4; 2,8)	2,8 (2,6; 3,1)	2,7 (2,4; 2,9)	2,7 (2,4; 2,9)	0,017	0,768	0,269	0,045
ІКСР, см/м^2	1,8 (1,5; 1,9)	1,9 (1,7; 2,3)	1,7 (1,4; 1,9)	1,7 (1,5; 1,9)	0,007	0,977	0,776	0,004
ФВ, %	61,0 (54,0; 70,0)	56,0 (48,0; 65,0)	63,0 (57,0; 71,0)	64,0 (60,0; 71,0)	0,022	0,778	0,108	<0,001
ФС, %	14,6 (13,0; 16,2)	13,9 (12,2; 15,8)	14,6 (13,3; 16,2)	14,6 (13,5; 15,9)	0,213	0,870	0,944	0,180
ВТМ, од.	0,44 (0,38; 0,50)	0,43 (0,36; 0,49)	0,48 (0,42; 0,53)	0,48 (0,43; 0,53)	0,272	0,925	0,007	0,001
ІММЛШ, г/м^2	116,6 (93,3; 136,3)	135,6 (110,5; 151,8)	116,8 (98,8; 132,1)	118,6 (99,3; 138,1)	0,008	0,773	0,968	0,013

Примітки:

1. * - без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі;
2. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК / ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана, $P_{сист}$ ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІЛП – індекс розміру лівого передсердя, ІПШ – індекс розміру правого шлуночка, ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, ФС – фракція скорочення середнього шару міокарда, ВТМ – відносна товщина міокарда, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка;
3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні.

Таблиця В.4.13 – Показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана * залежно від наявності аортального стенозу та статі

Показники	Чоловіки з КАК без АС (n = 130)	Чоловіки з АС (n = 89)	Жінки з КАК без АС (n = 162)	Жінки з АС (n = 111)	p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
$V_{пікова}$ АК, м/с	1,4 (1,3; 1,6)	3,5 (2,2; 4,9)	1,5 (1,4; 1,7)	3,1 (2,2; 3,9)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,035
Р АК, мм рт.ст.	7,5 (6,0; 9,0)	48,0 (18,0; 80,0)	8,0 (7,0; 10,0)	39,0 (18,0; 50,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,035
ІЛП, см/м^2	2,2 (1,9; 2,4)	2,4 (2,1; 2,6)	2,3 (2,0; 2,5)	2,4 (2,1; 2,6)	< 0,001	0,033	0,012	0,860
$P_{сист}$ ЛА, мм рт.ст.	33,0 (20,0; 45,0)	42,0 (21,0; 55,0)	33,5 (20,0; 45,0)	38,0 (20,0; 53,0)	< 0,001	0,361	0,601	0,033
ІПШ, см/м^2	1,3 (1,1; 1,5)	1,4 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,5)	0,006	0,033	0,075	0,020
ІКДР, см/м^2	2,7 (2,4; 2,9)	2,8 (2,6; 3,0)	2,7 (2,4; 2,9)	2,8 (2,5; 2,9)	0,001	0,047	0,876	0,069
ІКСР, см/м^2	1,8 (1,5; 2,1)	1,9 (1,7; 2,2)	1,7 (1,5; 1,9)	1,8 (1,6; 2,0)	0,002	0,053	0,074	0,002
ФВ, %	59,0 (51,0; 68,0)	55,0 (48,0; 63,0)	63,5 (58,0; 71,0)	63,0 (58,0; 69,0)	0,018	0,344	0,001	0,000
ФС, %	14,4 (12,9; 16,1)	13,3 (11,6; 15,2)	14,6 (13,4; 15,9)	14,1 (12,8; 15,5)	0,003	0,013	0,550	0,088
ВТМ, од.	0,44 (0,38; 0,49)	0,45 (0,38; 0,51)	0,48 (0,43; 0,53)	0,50 (0,44; 0,55)	0,416	0,110	< 0,001	< 0,001
ІММЛШ, г/м^2	122,8 (100,1; 141,7)	150,8 (130,2; 175,1)	117,6 (99,1; 134,1)	134,6 (110,3; 154,9)	< 0,001	< 0,001	0,193	0,001

Примітки:

1. * - без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі;
2. КАК – кальцифікація аортального клапана, Vпікова АК – пікова швидкість на аортальному клапані, Р АК – градієнт тиску на аортальному клапані, Рсист ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІЛП – індекс розміру лівого передсердя, ІПШ – індекс розміру правого шлуночка, ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, ФС – фракція скорочення середнього шару міокарда, ВТМ – відносна товщина міокарда, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка;
3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні.

Таблиця В.4.14 – показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів із спричиненим кальцифікацією аортальним стенозом* залежно від наявності кальцифікації кільця мітрального клапана та статі

Показники	Чоловіки з ІКАК та АС (n = 55)	Чоловіки з КАК/ККМК та АС (n = 34)	Жінки з ІКАК та АС (n = 39)	Жінки з КАК/ККМК та АС (n = 72)	p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
$V_{пікова}$ АК, м/с	3,4 (2,3; 4,4)	3,8 (2,2; 5,0)	2,6 (2,1; 4,3)	2,8 (2,3; 3,8)	0,460	0,633	0,212	0,086
Р АК, мм рт.ст.	38,5 (20,0; 67,0)	49 (18,0; 88,0)	25 (16,0; 58,0)	30 (20,0; 45,0)	0,416	0,712	0,241	0,080
ІЛП, см/м^2	2,3 (2,1; 2,6)	2,4 (2,2; 2,6)	2,2 (1,9; 2,5)	2,4 (2,2; 2,7)	0,452	0,003	0,085	0,584
$P_{сист}$ ЛА, мм рт.ст.	40,0 (21,0; 55,0)	49,5 (29,0; 56,0)	23,0 (20,0; 52,0)	30 (20,0; 53,5)	0,396	0,612	0,105	0,112
ІПШ, см/м^2	1,4 (1,1; 1,6)	1,3 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,5)	0,869	0,497	0,074	0,099
ІКДР, см/м^2	2,9 (2,6; 3,1)	2,8 (2,5; 3,0)	2,6 (2,5; 2,9)	2,8 (2,5;3,0)	0,073	0,184	0,005	0,800
ІКСР, см/м^2	2,0 (1,6; 2,3)	1,8 (1,7; 2,2)	1,8 (1,6; 1,9)	1,8 (1,5; 2,1)	0,452	0,541	0,008	0,096
ФВ, %	57,0 (48,0; 64,0)	57,5 (46,0; 62,0)	63,0 (58,0; 70,0)	63,0 (58,0; 68,5)	0,624	0,885	0,004	< 0,001
ФС, %	13,9 (11,4; 15,6)	13,1 (11,8; 14,7)	14,5 (13,3; 15,6)	14,1 (12,6; 15,4)	0,182	0,216	0,210	0,088
ВТМ, од.	0,42 (0,38; 0,51)	0,48 (0,38; 0,51)	0,48 (0,44; 0,53)	0,49 (0,45; 0,56)	0,418	0,152	0,028	0,016
ІММЛШ, г/м^2	150,6 (133,5; 183,1)	140,8 (122,1; 162,0)	127,4 (102,9; 137,2)	137,2 (120,6; 161,9)	0,118	0,005	< 0,001	0,735

Примітки:

1. * - без гострого інфаркту міокарда та інфаркту міокарда в анамнезі;

2. ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, КАК/ККМК – поєднана кальцифікація аортального клапана та кільця мітрального клапана, Vпікова АК – пікова швидкість на аортальному клапані, Р АК – градієнт тиску на аортальному клапані, Рсист ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІЛП – індекс розміру лівого передсердя, ІПШ – індекс розміру правого шлуночка, ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду, ФС – фракція скорочення середнього шару міокарда, ВТМ – відносна товщина міокарда, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка;

3. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні.

Таблиця В.5.1 – Аналіз показників ліпідного спектру крові пацієнтів з кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Показники	Чоловіки без АС (n = 30)	Чоловіки з АС (n = 30)	Жінки без АС (n = 34)	Жінки з АС (n = 30)	Достовірність відмінностей між групами, p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
ЗХС, ммоль/л	4,56 (4,25; 4,90)	4,51 (4,32; 4,82)	5,00 (4,53; 5,31)	5,37 (4,91; 5,67)	0,976	0,028	0,022	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,01 (2,70; 3,30)	2,88 (2,80; 3,16)	3,32 (2,98; 3,70)	3,24 (2,94; 3,43)	0,723	0,459	0,023	0,059
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,91 (0,80; 1,03)	0,94 (0,87; 0,96)	0,98 (0,85; 1,06)	1,08 (0,95; 1,45)	0,965	0,011	0,523	0,001
ТГ, ммоль/л	1,24 (0,99; 1,52)	1,40 (1,07; 1,87)	1,33 (1,18; 1,71)	1,94 (1,65; 2,41)	0,119	< 0,001	0,303	< 0,001
ІА	3,98 (2,97; 4,51)	3,88 (3,59; 4,52)	4,32 (3,58; 5,11)	3,74 (2,89; 4,58)	0,923	0,105	0,156	0,290
АпоА, г/л	1,20 (1,07; 1,40)	1,37 (1,23; 1,43)	1,55 (1,43; 1,68)	1,63 (1,54; 1,83)	0,012	0,081	< 0,001	< 0,001
АпоВ, г/л	0,96 (0,82; 1,21)	0,87 (0,79; 0,99)	1,04 (0,97; 1,21)	1,05 (0,98; 1,19)	0,156	0,691	0,042	0,001
АпоВ/ апоА	0,79 (0,68; 0,94)	0,63 (0,57; 0,75)	0,69 (0,61; 0,84)	0,61 (0,55; 0,76)	0,003	0,046	0,051	0,425

Примітки:

1. ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – тригліцериди, ІА – індекс атерогенності, апоА – аполіпопротеїни А, апоВ – аполіпопротеїни В, апоВ/апоА – співвідношення аполіпопротеїнів В до А;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію Манна-Уітні

Таблиця В.6.1 – Поширеність порушень провідності у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від типу ураження клапанів та статі

Клінічний стан	Чоловіки з ІКАК (n = 278)	Чоловіки з ККМК (n = 136)	Жінки з ІКАК (n = 219)	Жінки з ККМК (n = 206)	p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Пацієнти з ШВР, n (%)	31 (11,2)	22 (16,2)	36 (16,4)	31 (15,0)	0,151	0,694	0,087	0,778
Наявність АВ-блокади, n (%), в т.ч.:	46 (16,5)	27 (19,9)	40 (18,3)	41 (19,9)	0,407	0,667	0,615	0,991
АВ-блокада I ступеня, n (%)	32 (11,5)	10 (7,4)	13 (5,9)	16 (7,8)	0,188	0,454	0,032	0,888
АВ-блокада II ступеня, n (%)	6 (2,2)	2 (1,5)	5 (2,3)	4 (1,9)	0,633	0,807	0,925	0,745
АВ-блокада III ступеня, n (%)	18 (6,5)	15 (11,0)	22 (10,0)	21 (10,2)	0,108	0,959	0,146	0,805
Наявність СССВ, n (%)	13 (4,7)	6 (4,4)	17 (7,8)	7 (3,4)	0,904	0,051	0,152	0,631
Наявність бінодального ураження, n (%)	0 (0)	2 (1,5)	3 (1,4)	0 (0)	0,043	0,092	0,050	0,081
Наявність БНПГ, n (%), в т.ч.:	132 (47,5)	71 (52,2)	75 (34,2)	75 (36,4)	0,366	0,641	0,003	0,004
однопучкова БНПГ, n (%)	100 (36,0)	49 (36,0)	55 (25,1)	41 (19,9)	0,991	0,199	0,009	0,001
двопучкова БНПГ, n (%)	32 (11,5)	22 (16,2)	20 (9,1)	34 (16,5)	0,186	0,023	0,389	0,936

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ШВР – штучний водій ритму, АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада, СССВ – синдром слабкості синусового вузла, БНПГ – блокада ніжок пучка Гіса;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію χ^2.

Таблиця В.6.2 – Поширеність порушень провідності у пацієнтів із кальцифікацією аортального клапана залежно від наявності аортального стенозу та статі

Клінічний стан	Чоловіки з КАК без АС (n = 281)	Чоловіки з КАК та АС (n = 133)	Жінки з КАК без АС (n = 278)	Жінки з КАК та АС (n = 147)	p			
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Пацієнти з ШВР, n (%)	39 (13,9)	14 (10,5)	45 (16,2)	22 (15,0)	0,340	0,742	0,445	0,268
Наявність АВ-блокади, n (%), в т.ч.:	44 (15,7)	29 (21,8)	56 (20,1)	25 (17,0)	0,126	0,434	0,167	0,309
АВ-блокада I ступеня, n (%)	16 (5,7)	16 (12,0)	20 (7,2)	9 (6,1)	0,024	0,677	0,470	0,083
АВ-блокада II ступеня, n (%)	6 (2,1)	2 (1,5)	7 (2,5)	2 (1,4)	0,663	0,431	0,764	0,919
АВ-блокада III ступеня, n (%)	22 (7,8)	11 (8,3)	29 (10,4)	14 (9,5)	0,877	0,768	0,285	0,714
Наявність СССВ, n (%)	14 (5,0)	5 (3,8)	18 (6,5)	6 (4,1)	0,579	0,309	0,447	0,889
Наявність бінодального ураження, n (%)	2 (0,7)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0,329	0,206	0,645	-
Наявність БНПГ, n (%), в т.ч.:	123 (43,8)	80 (60,2)	88 (31,7)	62 (42,2)	0,002	0,031	0,003	0,003
однопучкова БНПГ, n (%)	94 (33,5)	55 (41,4)	56 (20,1)	40 (27,2)	0,118	0,097	0,0004	0,013
двопучкова БНПГ, n (%)	29 (10,3)	25 (18,8)	32 (11,5)	22 (15,0)	0,017	0,309	0,652	0,392

Примітки:

1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ШВР – штучний водій ритму, АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада, СССВ – синдром слабкості синусового вузла, БНПГ – блокада ніжок пучка Гіса;
2. Достовірність відмінностей розраховано з використанням критерію χ^2.

Таблиця В.6.3 – Причини імплантації штучного водія ритму у пацієнтів кардіологічного та кардіохірургічного стаціонарів, включених в дослідження

Порушення ритму та провідності серця	Чоловіки без КАК (n = 74)	Жінки без КАК (n = 69)	Чоловіки з КАК (n = 414)	В тому числі			Жінки з КАК (n = 425)	В тому числі		
				ІКАК (n = 278)	ККМК (n = 136)	Масивн. ККМК (n = 30)		ІКАК (n = 219)	ККМК (n = 206)	Масивн. ККМК (n = 36)
Імплантований ШВР, n (%), в т.ч. з причини:	21 (28,4)	14 (20,3)	53 (12,8)	31 (11,2)	22 (16,2)	10 (33,3)	68 (16,0)	37 (16,9)	31 (15,0)	19 (52,8)
Бінодальне враження	2	2	3	-	3	2	3	3	-	-
СССВ	7	4	12	9	3	2	19	13	6	5
АВ блокада, в т.ч.:	12	8	33	19	14	6	42	19	23	12
II ст.	5	3	4	3	1	1	7	3	4	2
III ст.	7	5	29	16	13	5	35	16	19	10
ФП з брадисистолією шлуночків	0	0	5	3	2	-	4	2	2	2

Примітка. КАК – кальцифікація аортального клапана, ІКАК – ізольована кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ШВР – штучний водій ритму, АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада, СССВ – синдром слабкості синусового вузла, ФП – фібриляція передсердь.

Таблиця В.6.4 – Фактори, асоційовані з наявністю та ступенем атріовентрикулярної блокади, у пацієнтів з наявністю кальцифікації аортального клапана

Фактори	Наявність АВ-блокади				Ступінь АВ-блокади			
	Чоловіки		Жінки		Чоловіки		Жінки	
	КК	p	КК	p	КК	p	КК	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	r_{pb}=0,229	< 0,001	r_{pb}=0,258	< 0,001	r_s=0,244	< 0,001	r_s=0,278	< 0,001
Ступінь КАК	-	НД	r_{rb}=(-0,198)	< 0,001	-	НД	r_s =(-0,218)	< 0,001
Наявність масивної ККМК	-	НД	φ=0,187	< 0,01	r_{rb}=0,120	< 0,05	r_{rb}=0,228	< 0,001
Паління	φ=(-0,144)	< 0,05	-	НД	r_{rb}=(-0,136)	< 0,001	-	НД
Наявність ІМ *	φ=(-0,137)	< 0,01	φ=(-0,103)	< 0,05	r_{rb}=(-0,149)	< 0,001	r_{rb}=(-0,142)	< 0,001
Важкість СН **	r_{rb}=0,139	< 0,001	r_{rb}=0,125	< 0,05	r_s=0,152	0,002	r_s=0,151	0,002
ІЛП	r_{pb}=0,130	< 0,05	r_{pb}=0,179	< 0,001	r_s=0,140	0,004	r_s=0,161	0,001
ІПШ	r_{pb}=0,140	< 0,001	r_{pb}=0,308	< 0,001	r_s=0,160	0,001	r_s=0,245	< 0,001
$P_{сист}$ ЛА	-	НД	r_{pb}=0,170	< 0,001	r_s=0,131	0,008	r_s=0,177	< 0,001
Наявність легеневої гіпертензії	-	НД	φ=0,193	< 0,01	r_{rb}=0,172	< 0,001	r_{rb}=0,232	< 0,001
ІКДР	-	НД	r_{pb}=0,158	< 0,001	-	НД	r_s=0,167	0,001
ІКСР	-	НД	r_{pb}=0,141	< 0,001	r_s=0,090	0,069	r_s=0,172	< 0,001
ФВ	-	НД	-	НД	r_s=(-0,093)	0,060	r_s=(-0,118)	0,016
Наявність ЕГ ЛШ	φ=0,132	< 0,01	φ=0,169	< 0,01	r_{rb}=0,157	< 0,001	r_{rb}=0,193	< 0,001
Наявність АР	-	НД	φ=0,141	< 0,01	r_{rb}=0,124	< 0,05	r_{rb}=0,151	< 0,001
рШКФ	-	НД	r_{pb}=(-0,147)	< 0,001	-	НД	r_s=(-0,149)	0,002

Примітки: 1. КАК – кальцифікація аортального клапана, ККМК – кальцифікація кільця мітрального клапана, ІМ – інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність, рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації, ІЛП – індекс лівого передсердя, ІПШ – індекс правого шлуночка, $P_{сист}$ ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії, ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру, ІКСР – індекс кінцево-систолічного розміру, ФВ – фракція викиду, ЛШ – лівий шлуночок, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія, АР – аортальна регургітація;

2. * - включно з ІМ в анамнезі; ** - при проведенні кореляційного аналізу важкість СН кодували наступним чином: 0 – відсутність СН, 1 – СН І ст., 2 – СН ІІа ст., 3 – СН ІІб.

Додаток Д

Акти впровадження у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КНП «Вінницька обласна клінічна
лікарня ім. М.І.Пирогова»

Стойка Василь Васильович

«28» червня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики спричиненого кальцинозом аортального стенозу.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., асистент кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Баранова О. Л.

3. **Джерело інформації:**
Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова»

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Іванова В. П., Юзвишиної О. В., Баранової О. Л., Савіцької Ю. В., Сухарєва В. А. в лікувально–діагностичному процесі дозволять на основі використання лабораторних показників ідентифікувати пацієнтів з кальцинозом аортального клапану, які належать до групи ризику формування аортального стенозу.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих. Шершун С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КНП «Вінницька обласна клінічна
лікарня ім. М.І.Пирогова»

Стойка Василь Васильович
«28» червня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна: Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО д.мед.н., професор Осовська Н.Ю., асистент кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Баранова О. Л.

3. **Джерело інформації:**
Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV, Savitska YV, Khomovskyi VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова»

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Іванова В. П., Осовської Н. Ю., Баранової О. Л., Юзвишиної О. В., Савіцької Ю. В., Хомовського В. В., Свістільника Р. В. в лікувально–діагностичному процесі дозволять на основі використання загальноклінічних, лабораторних та ехокардіоскопічних даних прогнозувати важкість атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих. Шершун С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
«Хмельницький обласний серцево-судинний центр»
Хмельницької обласної ради

_____

Кланца Андрій Іванович

«7» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

3. **Автори впровадження**: Юзвишина О.В., Баранова О.Л., Савіцька Ю.В.

4. **Джерело інформації:**

Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7.

5. **Впроваджено** в роботу амбулаторно-поліклінічного відділення відділення КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.

6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Іванова В.П., Осовської Н.Ю., Баранової О.Л., Юзвишиної О.В., Савіцької Ю.В., Хомовського В.В., Свістільника Р.В. в лікувально-діагностичному процесі дозволять на основі використання загальноклінічних,

лабораторних та ехокардіоскопічних даних прогнозувати важкість атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років.

7. **Термін впровадження:** 2019-2020 роки.

8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора
з амбулаторно-поліклінічної роботи Щепіна Н.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
«Хмельницький обласний серцево-судинний центр»
Хмельницької обласної ради
_____
Кланца Андрій Іванович
«_7_» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики спричиненого кальцинозом аортального стенозу.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.
3. **Автори впровадження**: Юзвишина О.В., Баранова О.Л., Савіцька Ю.В.
4. **Джерело інформації:**

Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61.

5. **Впроваджено** в роботу амбулаторно-поліклінічного відділення відділення КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Іванова В.П., Юзвишиної О.В., Баранової О.Л., Савіцької Ю.В., Сухарєва В.А. в лікувально-діагностичному процесі дозволять на основі використання лабораторних показників ідентифікувати пацієнтів з кальцинозом аортального клапану, які належать до групи ризику формування аортального стенозу.
7. **Термін впровадження:** 2019-2020 роки.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора
з амбулаторно-поліклінічної роботи Щепіна Н.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП
«ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»
Хмельницької міської ради
_____
Гарбузюк Валерій Валерійович
«_18_» _січня_ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

3. **Автори впровадження**: Юзвишина О.В., Баранова О.Л., Савіцька Ю.В.

4. **Джерело інформації:**

Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7.

5. **Впроваджено** в роботу кардіологічного відділення КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ» Хмельницької міської ради.

6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Іванова В.П., Осовської Н.Ю., Баранової О.Л., Юзвишиної О.В., Савіцької Ю.В., Хомовського В.В., Свістільника Р.В. в лікувально–діагностичному процесі дозволять на основі використання загальноклінічних, лабораторних та ехокардіоскопічних даних прогнозувати важкість атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років.

7. **Термін впровадження:** 2019-2020 роки.

8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним відділенням

КП «Хмельницька міська лікарня»

Хмельницької міської ради Юзвишина В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП
«ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»
Хмельницької міської ради

_____
Гарбузюк Валерій Валерійович
«14» січня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики спричиненого кальцинозом аортального стенозу.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.
3. **Автори впровадження**: Юзвишина О.В., Баранова О.Л., Савіцька Ю.В.
4. **Джерело інформації:**

Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61.

5. **Впроваджено** в роботу кардіологічного відділення КП «ХМЕЛЬНИЦЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ» Хмельницької міської ради.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Іванова В.П., Юзвишиної О.В., Баранової О.Л., Савіцької Ю.В., Сухарєва В.А. в лікувально-діагностичному процесі дозволять на основі використання лабораторних показників ідентифікувати пацієнтів з кальцинозом аортального клапану, які належать до групи ризику формування аортального стенозу.
7. **Термін впровадження:** 2019-2020 роки.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіологічним відділенням
КП «Хмельницька міська лікарня»
Хмельницької міської ради Юзвишина В.В.

Додаток Е

Акти впровадження у навчальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І.Пирогова
_____проф. Ю.Й. Гумінський
«_8_» _липня_ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності ранньої діагностики спричиненого кальцинозом аортального стенозу.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Розроблювач: Баранова О.Л.

3. **Джерело інформації:**

Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 3

5. **Результати впровадження:** матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 3 на практичних заняттях.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** використання результатів наукового дослідження у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про ранню діагностику аортального стенозу, спричиненого кальцифікацією аортального клапану.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес.

9. Затверджено на засідання кафедри «30» червня 2020 року (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доц. Осядла Е.Є.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
ВНМУ імені М.І. Пирогова,
Д.мед.н., проф. В.П. Іванов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І.Пирогова
_____проф. Ю.Й. Гумінський
«_8_» _липня_ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Підвищення ефективності прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Розроблювач: Баранова О.Л.

3. **Джерело інформації:**

Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 3

5. **Результати впровадження:** матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 3 на практичних заняттях.

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** використання результатів наукового дослідження у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про прогнозування важкості атеросклеротичного враження коронарних судин у

пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес.

9. Затверджено на засідання кафедри «30» червня 2020 року (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доц. Осядла Е.Є.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
ВНМУ імені М.І. Пирогова,
Д.мед.н., проф. В.П. Іванов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова
_____ проф. Ю. Й. Гумінський
«04» червня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: Підвищення ефективності прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Розроблювач: Баранова Оксана Леонідівна

3. **Джерело інформації**: стаття: Ivanov VP, Osovska NY, Baranova OL, Iuzvyshyna OV. Savitska YV, Khomovskyi VV, Svistilnik RV. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI (6): 1141-7.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО.

5. **Результати впровадження**: матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО на семінарських та практичних заняттях.

6. **Термін впровадження**: 2019-2020 навчальний рік

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукового дослідження у навчальному процесі дозволяє розширити знання лікарів-інтернів та лікарів-

курсантів про прогнозування важкості атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів старше 40 років, які мають покази до аортовентрикулокоронарографії.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес.

9. Затверджено на засіданні кафедри «15» червня 2020 року (протокол № 12)

Відповідальний за впровадження: к. мед. н., доц. Юзвишина О.В..

Зав. кафедри терапевтичних дисциплін
та сімейної медицини ФПО
ВНМУ імені М. І. Пирогова,
д. мед. н., проф. Н.Ю. Осовська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова
_____ проф. Ю. Й. Гумінський
«17» червня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: Підвищення ефективності ранньої діагностики спричиненого кальцинозом аортального стенозу.

2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна.

Розроблювач: Баранова Оксана Леонідівна

3. Джерело інформації: стаття: Иванов ВП, Юзвишина ОВ, Баранова ОЛ, Савицкая ЮВ, Сухарев ВА. Изменения биохимических показателей, ассоциированных с формированием аортального стеноза, у пациентов с кальцификацией аортального клапана, в зависимости от их пола. Georgian Medical News. 2018; 282(9): 53-61.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО.

5. Результати впровадження: матеріали використовуються у навчальному процесі кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини ФПО на семінарських та практичних заняттях.

6. Термін впровадження: 2019-2020 навчальний рік

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукового дослідження у навчальному процесі дозволяє розширити знання лікарів-інтернів та лікарів-

курсантів про ранню діагностику аортального стенозу, спричиненого кальцинозом аортального клапану.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес.

9. Затверджено на засіданні кафедри «15» червня 2020 року (протокол № 12).

Відповідальний за впровадження: к. мед. н., доц. Юзвишина О. В.

Зав. кафедри терапевтичних дисциплін
та сімейної медицини
ФПО ВНМУ імені М. І. Пирогова,
д. мед. н., проф. Н.Ю.Осовська