

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Петров Вадим Сергеевич

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО
ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ДЕСЯТИЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Якушин Сергей Степанович

Рязань – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Этиология и патогенез формирования изменений в сердце и течение ХСН при ХРБС. Диагностика ХРБС.....	16
1.2. Актуальность изучения полиморфизма генов у пациентов с приобретенными сердечными пороками.....	42
1.3. Оценка синдрома обструктивного апноэ сна и функции внешнего дыхания у пациентов ХРБС.....	51
1.4. Значимость эндотелиальной дисфункции и атеросклероза при ревматических пороках сердца	54
1.5. Необходимость изучения вариабельности сердечного ритма и вегетативных проб у пациентов с ХСН и ХРБС.....	56
1.6. Качество жизни, тревога и депрессия при приобретенных пороках сердца.....	62
1.7. Современная терапия пациентов с ХРБС: медикаментозная терапия и хирургическая коррекция; приверженность пациентов к лечению.....	65
1.8. Исходы приобретенных пороков сердца. Оценка риска неблагоприятного прогноза.....	72
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	79
2.1. Объект исследования.....	79
2.2. Методы исследования.....	82
2.3. Статистический анализ.....	88
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО ПОРОКА.....	90
3.1. Особенности современной клинической картины, динамика ХСН, ЭхоКГ, ЭКГ высокого разрешения, лабораторных показателей у	

пациентов с ХРБС.....	90
3.2. Сравнение пациентов с различными вариантами сердечных пороков и исследуемых с ХРБС.....	111
Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРБС.....	123
4.1. Полиморфизм генов цитокинов (интерлейкина 10 G, 17a, 17f, ФНО-альфа) и толл-подобного рецептора и их вклад в течение заболевания.....	123
4.2. Полиморфизм генов ангиотензина, β 1-адренорецептора, цитохрома P450 и влияние на прогрессирование заболевания.....	136
Глава 5. ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ С ХРБС И ХСН.....	157
5.1. Распространенность и динамика синдрома обструктивного апноэ сна.....	157
5.2. Изменение функции внешнего дыхания на фоне прогрессирования сердечного порока.....	166
Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРБС	175
6.1. Изменения в состоянии эндотелиальной функции.....	175
6.2. Распространенность атеросклероза коронарных и сонных артерий	179
Глава 7. ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	181
7.1. Вариабельность сердечного ритма и ее динамика у исследуемых с ХРБС.....	181
7.2. Вегетативная нейропатия у пациентов с митральным стенозом и ХСН.....	190
Глава 8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И ИХ ДИНАМИКИ.....	195
8.1. Результаты оценки качества жизни общими (SF-36, EQ-5D) и	

специфическими (KCCQ, MHFLQ) опросниками.....	195
8.2. Распространенность и динамика тревоги и депрессии.....	202
Глава 9. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ ХРБС.....	209
9.1. Медикаментозная терапия и комплаентность к ней у пациентов с ХРБС.....	209
9.2. Влияние хирургической коррекции порока на течение ХСН у исследуемых с ревматическими пороками сердца.....	227
Глава 10. ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРБС: ДЕСЯТИЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	237
Глава 11. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	254
ВЫВОДЫ.....	301
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	303
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	304
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Распространенность хронической ревматической болезни сердца в настоящее время невысока, однако вопросы течения хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) у пациентов, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), медикаментозной терапии мало изучены. Это связано с тем, что прижизненная неинвазивная диагностика и возможность отслеживания динамики состояния сердца появилась относительно недавно, с момента широкого внедрения двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) с возможностью цветного доплера. Изменилась и ситуация в Европе и России по структуре клапанной болезни сердца (КБС): снизилось число случаев острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и выросла распространенность дегенеративных поражений клапанов. Тем не менее, несмотря на значительное снижение регистрируемых случаев ОРЛ, количество пациентов с ХРБС не уменьшается за последнее время [121] и распространенность ХРБС среди пациентов с КБС достигает 22% [224]. Являющийся основным клиническим проявлением ХРБС – митральный стеноз (МС) все равно приводит к существенному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире [121, 171, 273, 294]. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ХРБС страдает до 33 миллионов человек в мире, а в 2015г. ХРБС привела к 305 000 случаям смерти [83]. Развивающиеся на фоне МС фибрилляция предсердий (ФП) и легочная гипертензия (ЛГ) вносят дополнительный вклад в прогрессирование ХСН у больных с ХРБС и повышение риска смерти [202, 295].

Скорость прогрессирования МС переменна и меняется в пределах 0,1-0,3 см² в год, причем более высокие показатели отмечают у пациентов с выраженными анатомическими дефектами строения клапана и высоким трансмитральным градиентом [13]. Но эти данные получены около 20 лет назад и реальной картины прогрессирования изменений в сердце при ХРБС, изменений

электрокардиограммы (ЭКГ) высокого разрешения, прогрессирования ХСН в настоящее время нет.

Немаловажным вопросом современного ведения пациентов является изучение единичных нуклеотидных замен. Так, отмечается связь между ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) и генами фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интрелейкином-10 (IL) [7], атеросклерозом и IL-17A [111], полиморфизмом M235T и A1166C с артериальной гипертензией [133, 134]. Однако, основные работы по полиморфизму посвящены ХСН, обусловленной артериальной гипертензией или коронарной болезнью сердца [126]. Исследования по ХРБС, в том числе показывающих влияние полиморфизма генов при КБС, единичные [198] и связаны в основном с HLA [206, 268].

Важным моментом является оценка синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), который у пациентов с ХСН может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность [221, 254]. Основные работы по СОАС посвящены пациентам с гипертензией и атеросклерозом коронарных артерий [40, 91], мало внимания уделяется распространенности и динамике СОАС при КБС. Работ по изучению СОАС при ХРБС в доступной литературе немного [139, 292].

Недостаточно изученными, в том числе при длительном наблюдении, остаются и вопросы оценки функции внешнего дыхания (ФВД) при ХСН различной этиологии, причем спирометрия у больных с ХСН рекомендуется для выявления и контроля за заболеваниями легких [293], а не для контроля ХСН. И хотя в последние годы отношение к оценке ФВД при ХСН начинает меняться и считается, что показатели спирометрии может быть чувствительными сигналами ранней декомпенсации при ХСН [155, 350], особенно в сочетании с дисфункцией правых отделов сердца [252]. При ХРБС оценка ФВД остается недостаточно осященной или выполненной на небольших группах пациентов [107].

Важным моментом является оценка эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая рассматривается в качестве фактора риска смерти пациентов с ХСН [349], однако, основные работы проведены у пациентов с коронарным атеросклерозом и артериальной гипертензией (АГ) [64]. Исследований, посвященных оценке ЭД у

пациентов с КБС и оценивающих распространенность атеросклероза у таких больных немного [81, 190, 289].

Отдельным аспектом оценки сердечно-сосудистых пациентов является изучение variability сердечного ритма (ВСР). Невосприимчивость к вегетативным стимулам приводит к повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий [262]. ХСН сопровождается как снижением симпатингибиторных рефлексов, так и повышением симпатозбудящих рефлексов [43]. Выраженное снижение показателей ВСР отмечается при декомпенсации ХСН, а в случае эффективной терапии улучшается до показателей компенсированных пациентов [156], но вопросы ВСР у пациентов с ХРБС мало изучены [211].

Что касается оценки качества жизни и ее динамики, то основные работы при ХРБС связаны с оперированными пациентами и срок наблюдения обычно не превышает 6 месяцев [116, 200]. Работ, оценивающих качество жизни пациентов с ХРБС, в том числе прооперированных, в течение длительного времени практически нет. На качество жизни оказывает влияние тревога и депрессия [93], а распространенность тревожно-депрессивных расстройств и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями известна давно [53, 65]. Однако, работы по динамическому наблюдению за пациентами с ХСН вследствие КБС и частоте встречаемости тревоги и депрессии у таких пациентов немногочисленны [140].

Вопросы медикаментозной терапии в действующих руководствах по КБС и ХСН описаны в аспекте подготовки к хирургическому вмешательству, не осящая аспекты длительного применения терапии. Неприверженность к терапии приводит к более быстрому ухудшению состояния пациента, развитию осложнений, снижению качества жизни и, нередко, повышению стоимости лечения [106]. Неудовлетворительная комплаентность в медикаментозной терапии является ключевым препятствием в лечении хронических неинфекционных заболеваний и улучшению прогноза пациентов [72, 240]. Показания к хирургическому лечению четко определены в действующих

рекомендациях, а вот вопросы медикаментозной терапии при ХРБС разработаны явно недостаточно.

Так же не ясны предикторы неблагоприятного прогноза для пациентов с ХРБС. И хотя считается, что у асимптомных пациентов с ХРБС выживаемость в течение десяти лет составляет около 84%, а среди больных с незначительными симптомами - 42% с частотой возникновения ХСН около 60% [215]. Эти данные не учитывают развитие ФП, ЛГ и функциональный класс (ФК) ХСН, а также вклад оперативной коррекции порока.

Цель исследования

комплексно оценить состояние и изучить десятилетнюю динамику изменений показателей у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца для определения подходов к ведению пациентов и оценке прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить динамику клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с ХРБС за десятилетний период наблюдения.
2. Выявить возможные ассоциации между единичными нуклеотидными заменами и изменениями показателей ЭхоКГ у исследуемых с ХРБС.
3. Оценить распространенность и динамику СОАС и изменений ФВД у больных ХРБС.
4. Провести оценку распространенности, выраженности и динамики эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у пациентов с ХРБС.
5. Изучить состояние вегетативного гомеостаза и его динамику у исследуемых с ХРБС.
6. Проанализировать в динамике изменения качества жизни, тревоги и депрессии у пациентов с ХРБС.
7. Оценить влияние на течение и прогноз заболевания проводимой медикаментозной терапии и оперативной коррекции порока.

8. Провести анализ десятилетней выживаемости у пациентов с ХРБС и выявить влияющие на нее факторы.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное динамическое наблюдение на протяжении десяти лет за пациентами с ХРБС с оценкой изменений показателей ЭхоКГ, ЭКГ высокого разрешения. Определена скорость прогрессирования митрального стеноза, уменьшение дистанции теста 6-минутной ходьбы, снижение обструктивных и рестриктивных показателей ФВД.

Впервые комплексно оценено состояние полиморфизма ряда генов цитокинов, ренин-ангиотензиновой системы, β 1-адренорецептора и их ассоциация с изменениями на ЭхоКГ у больных с ХРБС.

Впервые оценена распространенность и динамика СОАС на большой группе пациентов с ХРБС. Установлена взаимосвязь между размерами полостей сердца, качеством жизни и выраженностью СОАС у больных с ХРБС.

Выявлена высокая распространенность эндотелиальной дисфункции пациентов с ХРБС и высокая частота атеросклероза сонных артерий.

При изучении показателей ВСР у пациентов с ХРБС и их изменений на протяжении десяти лет, выявлено снижение показателей общего, симпатического и парасимпатического тонуса со значимым снижением последнего через 10 лет наблюдения.

Анализ динамики качества жизни, тревоги и депрессии у больных с ХРБС на протяжении 10 лет установил снижение качества жизни как по данным общих опросников, так и по специфическим для ХСН. Определено отсутствие значимой динамики в показателях качества жизни, тревоги и депрессии в течение десятилетнего наблюдения.

Оценен вклад медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока на динамику состояния пациентов с ХРБС. Показано положительное влияние медикаментозной терапии основными группами препаратов для лечения ХСН на качество жизни пациентов с ХРБС. Определено положительное влияние на

выживаемость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) и спиронолактона. Выявлено положительное влияние оперативной коррекции порока на дилатацию предсердий, правого желудочка (ПЖ), выраженность гипертрофии задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и симпатический тонус вегетативной нервной системы (ВНС).

Выполнена оценка десятилетней выживаемости пациентов, проведено изучение влияния фибрилляции предсердий, легочной гипертензии, комбинированного митрально-аортального стеноза, оперативной коррекции порока на прогноз пациентов с ХРБС. Определено влияние показателей ЭхоКГ, ВСП, ФВД, показателей ЭКГ высокого разрешения на выживаемость пациентов с ХРБС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования значительно расширяют данные о естественном течении ХРБС, динамике ЭхоКГ показателей, прогрессировании ХСН и МС и способствуют пониманию процессов, происходящих при приобретенном митральном стенозе. Выявлены особенности течения ХСН и динамики лабораторно-инструментальных показателей пациентов с ХРБС, в том числе определены неблагоприятные факторы для этой группы пациентов, требующие внимания медицинских работников. В работе обосновано расширенное обследование пациентов с ХРБС для своевременного выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом. Проведенная оценка десятилетней выживаемости больных с ХРБС и влияния на нее ФП, ФК ХСН, ЛГ и вмешательств на клапанах сердца, что существенно расширяет представление о течении МС.

Обнаружение ассоциаций между единичными нуклеотидными заменами ряда генов цитокинов и ренини-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является активно развивающимся научным направлением и позволяет оценить изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что вносит вклад в систему знаний о пациентах с ХРБС.

Выявленные изменения ФВД повышают информативность и значимость спирометрии при применении у пациентов с ХСН и приобретенными пороками сердца. Выполненная оценка выраженности и динамики СОАС дополняет информацию об апноэ сна и демонстрирует его роль у больных с ХРБС. Установленные изменения ЭКГ высокого разрешения существенно дополняют представления о роли этих показателей у больных с ХРБС. Проведение наблюдения за вегетативным гомеостазом и его изменениями в динамике дополняют представления о значении активности ВНС у пациентов с ХСН. Результаты изучения распространенности ЭД при ХРБС, в сравнении с другими вариантами сердечных пороков, оценка ее динамики, являются существенным дополнением к имеющимся представлениям о значимости эндотелиальной функции. Показанная необходимость оценки ФВД, ЭКГ высокого разрешения, ВСР, СОАС и эндотелиальной функции позволяет рекомендовать эти исследования в качестве дополнительных для пациентов с ХРБС.

Полученные данные о выраженности и изменениях при динамическом наблюдении показателей тревоги, депрессии и качества жизни у больных с ХРБС, в том числе в сравнении с другими сердечными пороками позволяют дополнить представления об этих показателях у пациентов с ХСН.

Изучение влияния медикаментозной терапии основными группами препаратов для лечения ХСН на показатели пациентов с ХРБС, а также проведенная оценка вклада и влияния оперативной коррекции порока на проявления ХРБС и динамику показателей пациентов с ХСН на фоне МС существенно дополняет систему знаний о ведении таких больных.

Методология и методы исследования

Исследование носило проспективный характер и выполнялось путем наблюдения в течении десяти лет за изменением в состоянии пациентов. Объектом исследования были больные с устанавливаемым в клинике диагнозом ХРБС. Проводимое исследование соответствовало требованиям локального этического комитета при Рязанском государственном медицинском университете

имени академика И.П.Павлова (протокол №7 от 07.12.2015) по проведению научных исследований. При выполнении работы использовались преимущественно инструментальные методы: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), спирометрия; опросники качества жизни, тревоги, депрессии и изучение полиморфизма генов. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы терапевтического, кардиологических отделений и поликлинического отделения ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»; ревматологического и поликлинических отделений ГБУ РО «Областная клиническая больница»; ГБУ РО «Городская поликлиника №6»; клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области».

Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре госпитальной с курсом МСЭ, поликлинической терапии и профилактической медицины, факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. За десятилетний период наблюдения у неоперированных исследуемых с ХРБС площадь митрального отверстия (SMo) уменьшается на 0,36 см², увеличиваются полости левого (ЛП) и правого предсердия (ПП); дистанция теста 6 минутной ходьбы снижается на 55,99 метра; показатели ФВД снижаются как по обструктивному, так и по рестриктивному типу.

2. Единичные нуклеотидные замены в генах цитокинов TNF- α , IL-17A, генах ангиотензина (Thr174Met, Met235Thr) и β 1-адренорецепторах (ADRB1) ассоциируются с дилатацией полостей сердца у исследуемых с ХРБС.

3. У больных с ХРБС отмечается высокая распространенность СОАС с частотой умеренной и тяжелой степени до 31,3% с нарастанием в динамике числа эпизодов обструктивного апноэ.

4. В случае ХРБС развивается ЭД как в системе мелких резистивных артерий с частотой 67,6%, так и в системе крупных проводящих артерий с частотой 64,9%. Распространенность атеросклероза сонных артерий достигает 70,5%.

5. ХСН у исследуемых с ХРБС сопровождается снижением общего и симпатического тонуса ВНС, со снижением в динамике за 10 лет наблюдения парасимпатического тонуса.

6. Для пациентов с ХРБС характерно снижение качества жизни, незначительная выраженность тревоги и депрессии, значимо не ухудшающиеся за десять лет наблюдения.

7. Проведение медикаментозной терапии основными группами препаратов для лечения ХСН у неоперированных пациентов с ХРБС улучшает качество жизни пациентов без влияния на показатели ЭхоКГ. Терапия иАПФ и спиронолактоном улучшает выживаемость пациентов с ХРБС.

8. Выживаемость неоперированных пациентов с ХРБС составляет 87,0%, при десятилетнем наблюдении, с ухудшением показателя для пациентов с ФП, ЛГ, комбинированным митрально-аортальным стенозом и повышением выживаемости при оперативной коррекции порока до 90,6%.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным количеством наблюдений, адекватностью отбора пациентов, применением современных методов исследования и способов статистической обработки.

Основные результаты работы представлены и обсуждены на Областном дне кардиолога (Рязань, 12.03.2009); IX Северо-западной научно-практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 24-25 сентября 2009г.); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: реалии и

перспективы» (Москва, 5-7 октября 2010г.); V конгрессе «Сердечная недостаточность 2010» (Москва, 7-8 декабря 2010г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 11-13 октября 2011г.); VI съезде Ревматологов России (Москва, 14.05.2013); Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-ом Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 17-18 марта 2016г.); Межрегиональной конференции «Диагностика и лечение легочной гипертензии» (Рязань, 17 апреля 2017г.); Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 16-17 мая 2017г.); III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 14-15.09.2017г.); Областной конференции «Пациент высокого риска с кардиальной и полиморбидной патологией: есть ли движение вверх?» (Рязань, 24 апреля 2018г.); European congress «Heart Failure» (Vienna, 2018г.); 17th European Congress of Internal Medicine (Frankfurt am Mein, 2018г.); IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 11-12 октября 2018г.); Межрегиональной конференции «Ведение полиморбидного пациента в клинике внутренних болезней» (Рязань, 17.04.2019); V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 10.10.2019); VII ежегодной межрегиональной конференции «Коморбидные терапевтические заболевания в гериатрической практике» (Рязань, 18.10.2019г.).

Публикации

Результаты исследования представлены в 59 публикаций, их них 17 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (в том числе 4 – в изданиях, цитируемых в системе Scopus).

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие автора заключалось в планировании и организации исследования, постановке задач, разработке дизайна, методической поддержке и проведении исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. Все изложенные в диссертации результаты получены автором в ходе самостоятельно проведенных исследований. Соавторы исследований указаны в публикациях.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 350 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, восемь глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Работа содержит 144 таблицы и 22 рисунка. Список литературы включает 356 источников, в том числе 111 отечественных и 245 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и патогенез формирования изменений в сердце и течение ХСН при ХРБС. Диагностика ХРБС

Клапанная болезнь сердца. Распространенность клапанной болезни сердца нет так высока, как АГ, ИБС, ХСН, клапанные пороки являются важной и требующей внимания нозологической единицей. В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании патофизиологии этих заболеваний. Получены существенные данные, касающиеся особенностей пациентов, страдающих пороками сердца, и этиологии заболеваний. В настоящее время основой диагностики являются неинвазивные методы визуализации, например, ЭхоКГ, которая стала стандартом оценки структуры и функций клапанов. Совершенствуются и методы лечения пороков и не только в связи с продолжающимся развитием технологий протезирования клапанов, но и прогрессированием разработок новых хирургических методов лечения и интервенционной кардиологии [13, 38]. В одном из исследований, включавшем регулярное проведение эхокардиографии среди больших групп людей в США, отобранных случайным образом, распространенность клапанных пороков сердца составила около 2,5%. В другой группе исследуемых в рамках популяционного исследования, где ЭхоКГ выполняли по клиническим показаниям, частота заболевания составила около 1,8%. Эти результаты подчеркивают то, что диагностика поражений клапанов все еще недостаточна [151]. Зависимость распространенности пороков сердца от пола не выявлялась, но в значительной степени была связана с возрастом. Так у лиц старше 75 лет этот показатель составляет до 13,2% (рис. 1).

Данные Euro Heart Survey показывают, что средний возраст пациентов, поступающих в стационар, составляет 65 лет. А 38% обследованных с пороками были в возрасте старше 70 лет [121]. Более высокие показатели заболеваемости у пожилых людей связаны с преобладанием дегенеративной этиологии всех типов

клапанных поражений (рис.1), кроме МС [121]. По причине преобладания дегенеративных изменений клапанов двумя наиболее распространенными клапанными пороками считают: кальцинированный АС и митральную недостаточность. А вот аортальная недостаточность и МС стали достаточно редкими.

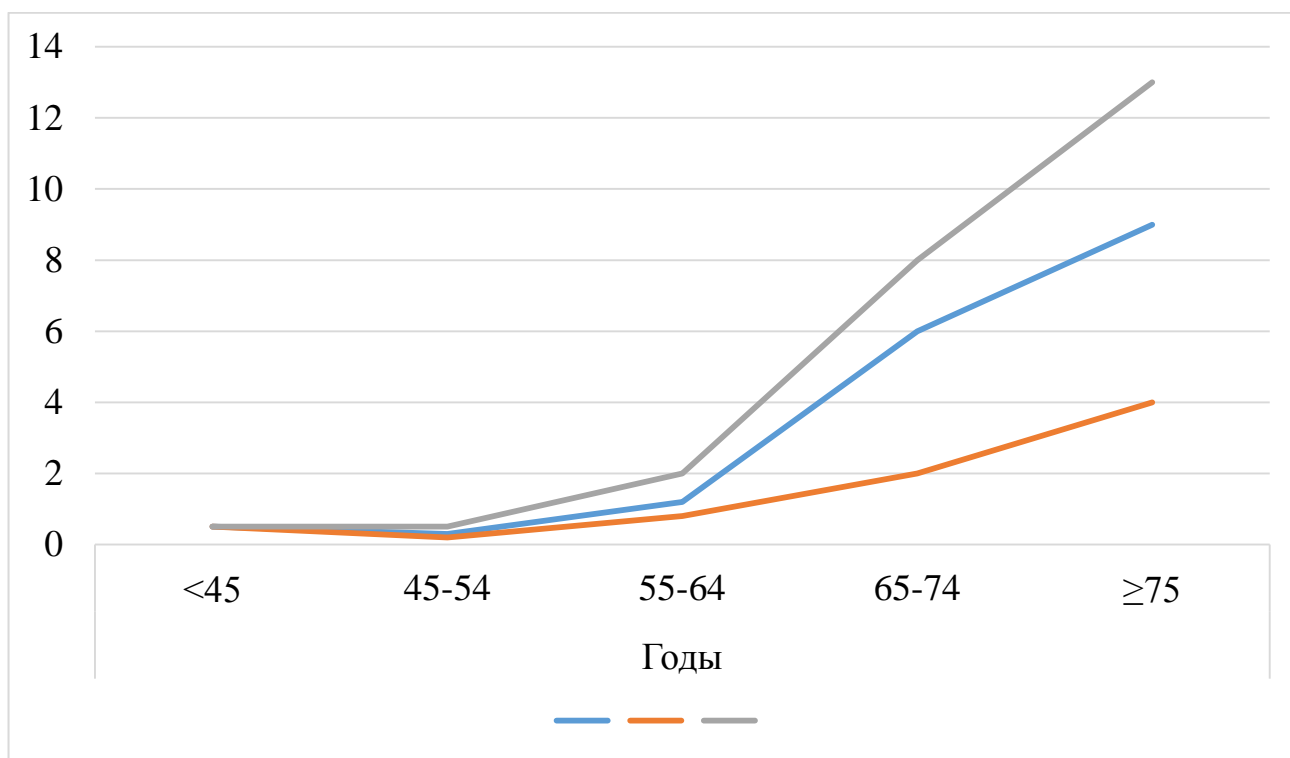


Рисунок 1 - Распространенность умеренных или выраженных патологических изменений клапанов, % (цит. по: V.T. Nkomo [et al.], 2006) [13, 151]

За последние 50 лет в Европе произошли важные изменения в понимании этиологических факторов возникновения и развития клапанной болезни сердца (КБС). Имеющееся снижение частоты поражения клапанов ревматической этиологии, вероятно, связана с постоянным уменьшением числа случаев ОРЛ, но оно уравнивается увеличением распространенности дегенеративных заболеваний клапанов сердца [84]. В докладе Секретариата ВОЗ отмечается [83], что хотя ХРБС и является предотвратимым заболеванием, она остается серьезной проблемой для общественного здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода, а также в маргинализованных сообществах стран, имеющих

высокий уровень дохода, включая коренное население. В настоящее время считается, что ХРБС страдает около 33 миллионов человек, и, по имеющимся оценкам, в 2015 г. ХРБС стала причиной 305 000 случаев смерти и 11,5 миллиона потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность. Из этих случаев смерти 60% были преждевременными, то есть произошли в возрасте до 70 лет. Хотя в докладе Секретариата ВОЗ отмечается, что из-за неполных данных во многих странах эти цифры являются в значительной мере не точными. И хотя имеются эффективные меры профилактики и лечения ОРЛ, доля смертности от ОРЛ и ХРБС в общей глобальной смертности за период с 2000 по 2015 год изменилась незначительно. В докладе отмечается, что ХРБС и ОРЛ присутствует во всех регионах ВОЗ. Больше затронуты регионы Африки, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана – в 2015 г. на них пришлось 87% всех случаев заболевания и, по оценкам, 80% всех случаев смерти от ХРБС и ОРЛ. Самый высокий уровень распространенности приходится на Индию и Регион Юго-Восточной Азии: до 40% всех случаев заболевания в мире. В Западной части Тихого океана основная часть нагрузки по ОРЛ и ХРБС приходится на Китай, коренное население Австралии, Новой Зеландии и островных государств Тихого океана. В областях Восточного Средиземноморья ОРЛ и ХРБС отмечаются в основном в Египте, Судане и Йемене. Однако, по причине отсутствия надежной и достоверной информации в большинстве регионов региональное бремя ОРЛ и ХРБС может недооцениваться.

Следует понимать, что частота развития дегенеративных поражений клапанов растет с увеличением возраста. В связи повышением продолжительности жизни в западных странах увеличивается доля пациентов старческого возраста в популяции. Таким образом, можно ожидать, что число пациентов в будущем с дегенеративными клапанными поражениями будет расти.

Данные двух проспективных исследований, которые проводились во Франции, демонстрировали заболеваемость инфекционным эндокардитом около 30 случаев на 1 млн человек, причем получаемая статистика оставалась неизменной в период с 1991 по 1999г. [157]. И в почти половине случаев

инфекционный эндокардит возникал при отсутствии ранее известной КБС. Если у пациента имеется врожденный клапанный порок, за исключением патологических изменений двустворчатого аортального клапана (ДАК), то он редко служит причиной дисфункции клапанов. ДАК обнаруживают у 0,5-1% населения. Его считают наиболее частой причиной хирургического вмешательства на аортальном клапане среди лиц в возрасте младше 70 лет. К менее распространенным причинам клапанных пороков относят: воспалительные, онкологические, вызванные применением лекарственных средств и связанные с радиационным облучением поражения клапанов [121, 321, 348]. По данным Euro Heart Survey к другой особенности современных клапанных пороков в западных странах относят растущее число (до 28%) ранее прооперированных больных [121]. И хотя числа заболевших ОРЛ в западных странах сократилось: при установленной заболеваемости менее 0,5 случая на 1000 человек, ревматические заболевания сердца остаются второй по частоте причиной возникновения клапанных поражений в Европе [121]. Часто их обнаруживают у молодых людей, которые иммигрировали из других стран или у более старших людей, перенесших ОРЛ в то время, когда его еще считали эндемическим заболеванием.

В развивающихся странах, в отличие от Европейских стран, ОРЛ остается эндемическим заболеванием, а это объясняет высокую частоту обнаружения ХРБС с ревматическими клапанными пороками. По данным, представленным в докладе ВОЗ, заболеваемость среди школьников и подростков в Африке составляет около 2-15 случаев на 1000 человек [273], а вот в Пакистане 5,7 случая на 1000 человек. С течением времени эти показатели в развивающихся странах не снижаются [171]. Указанные выше пациенты в большинстве своем не знали о своем диагнозе, и им не проводили профилактику. Полученные данные, вероятно, занижены, так как получены только с применением клинического скрининга. А вот систематическое проведение ЭхоКГ демонстрирует более высокие показатели заболеваемости, что было показано в целой группе обследований 5847 детей в Камбоджи и Мозамбика. Проведение регулярной эхокардиографии позволило установить заболеваемость на уровне соответственно 21,5 и 30,4 случая на 1000

человек. А вот соответствующие показатели, полученные с применением только клинического скрининга, составляют 2,2 и 2,3 случая на 1000 человек [294]. И если ранее отмечалось, что половой диморфизм для ОРЛ и ХРБС не характерен, то по современным данным ХРБС больше поражает девочек и женщин. Вероятность возникновения и развития ОРЛ и ХРБС у женщин в два раза выше, чем у мужчин. До двух третей госпитализированных с ОРЛ и ХРБС пациентов в 12 странах Африканского региона, Индии и Йемена были женщинами. В случае эндемичности региона по ОРЛ и ХРБС последние становятся основным заболеванием беременных женщин, значительно повышающими материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность. К повышению уровня заболеваемости, распространенности и тяжести ОРЛ и ХРБС приводят социально-экономические и экологические факторы: плохие жилищные условия, недостаточность питания, скученность, нищета. Отмечается, что страны со стабильно высокими уровнями заболеваемости ХРБС несут и значительные экономические издержки, поскольку более тяжелое воздействие оказывается на детей и молодых людей в самые продуктивные годы. Глобальные издержки, которые были связаны со смертностью от ХРБС в 2010 г. оценивались в 2200 млрд. долл. США (дисконтированных) или 5400 млрд. долл. США (недисконтированных). ОРЛ и ХРБС снижают показатели посещаемости школы, приводят к уходу из школы и к потере заработка. Например, в Бразилии ОРЛ ежегодно обходится затронутой семье в 97 долл. США на пациента, а обществу – в 320 долл. США на больного, а стоимость в год программы вторичной профилактики составляет всего 23 долл. США на заболевшего.

По данным, полученным из хирургических регистров Европейских стран, количество операций по поводу клапанных пороков не снижается [337]. Проведение анализа изменений хирургических тенденций с течением времени за последние двадцать лет указывает на то, что изменение соотношения причин пороков клапанов имеет важное влияние на характеристики пациентов и их дальнейшее ведение [335]. Показано, что увеличение возраста пациентов ассоциировано с более высокой частотой развития сопутствующих заболеваний, а

это вносит свой вклад в увеличение операционного риска и снижение ожидаемой продолжительности жизни больных. И усложняет принятие решения о необходимости хирургического вмешательства [121].

Распространенность ХРБС в Российской Федерации и Рязанской области изменилась в течение 10 лет, однако показатели остаются достаточно устойчивыми (рис. 2-7).

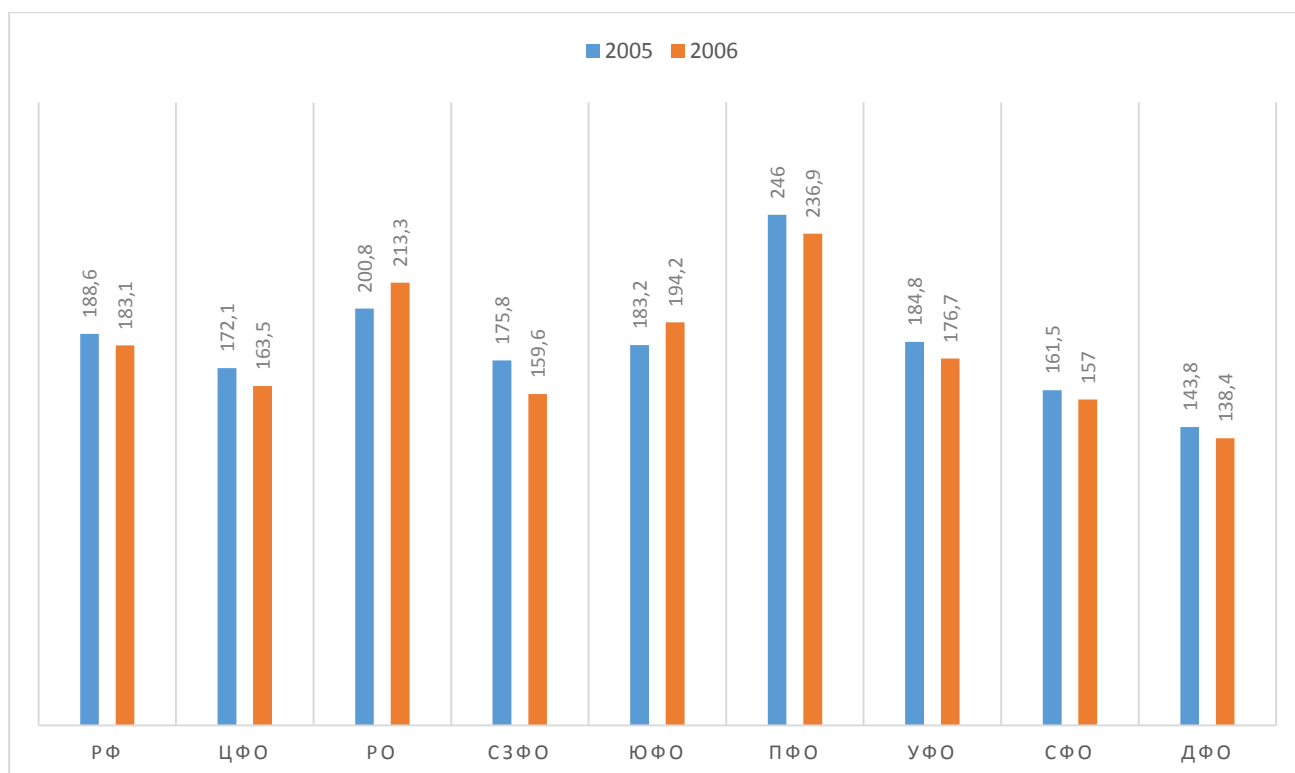


Рисунок 2 - Заболеваемость ХРБС в возрасте 18 лет и старше в 2005-2006 годах [27]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

При осмотре пациента важно уделить внимание анамнезу заболевания, которое проводится во время первого контакта с пациентом, играет важную роль в оценке клинической картины КБС [13].

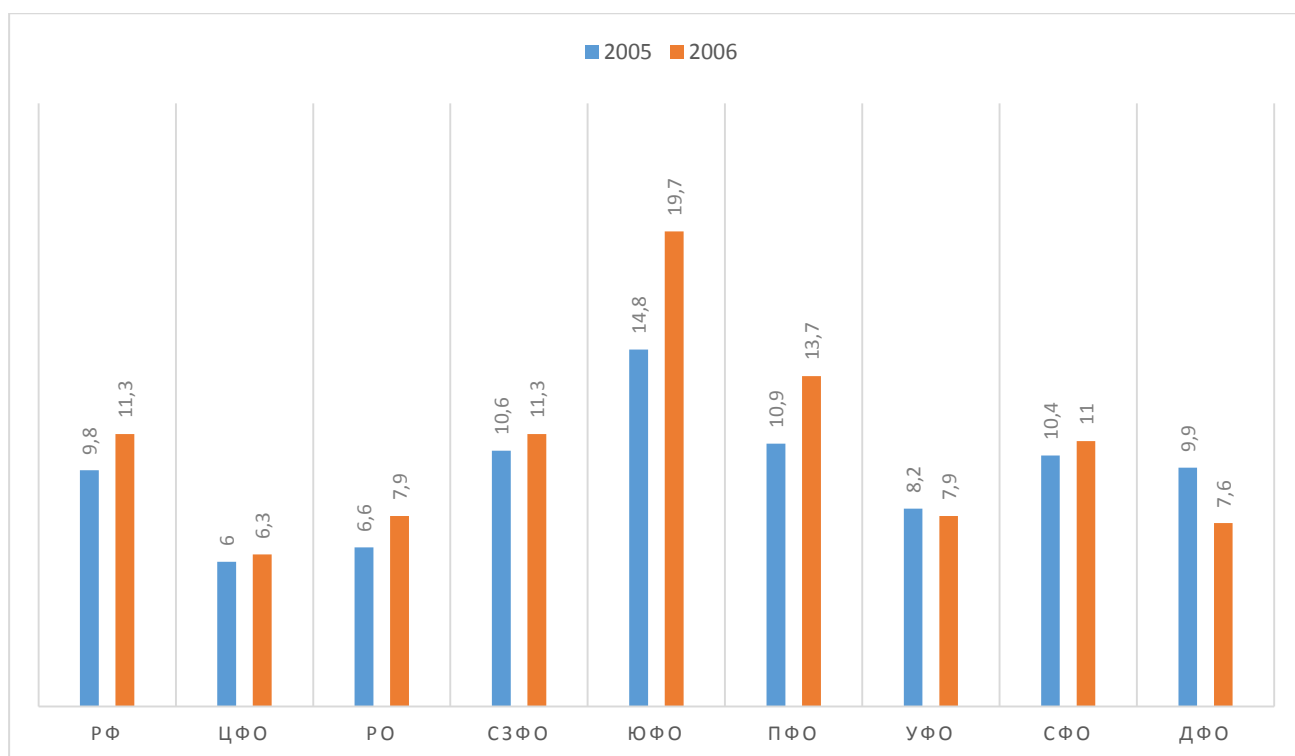


Рисунок 3 - Первичная заболеваемость ХРБС в возрасте 18 лет и старше в 2005-2006 годах [27]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

Например, одышка отражает плохую переносимость порока и еще имеет большую прогностическую ценность. Если исключить тяжелых больных, то одышку бывает сложно оценить в силу субъективного компонента, в случаях пациентов, не предъявляющих жалоб, а также у пожилых пациентов, которые очень часто адаптируют свою физическую активность к функциональным возможностям. И хотя жалобы на утомляемость не считаются специфическими признаками заболевания, последняя может служить эквивалентом одышки (особенно у пожилых). К другим симптомам, которые можно выявить у пациентов с пороками относят: стенокардию, обмороки или их эквиваленты.

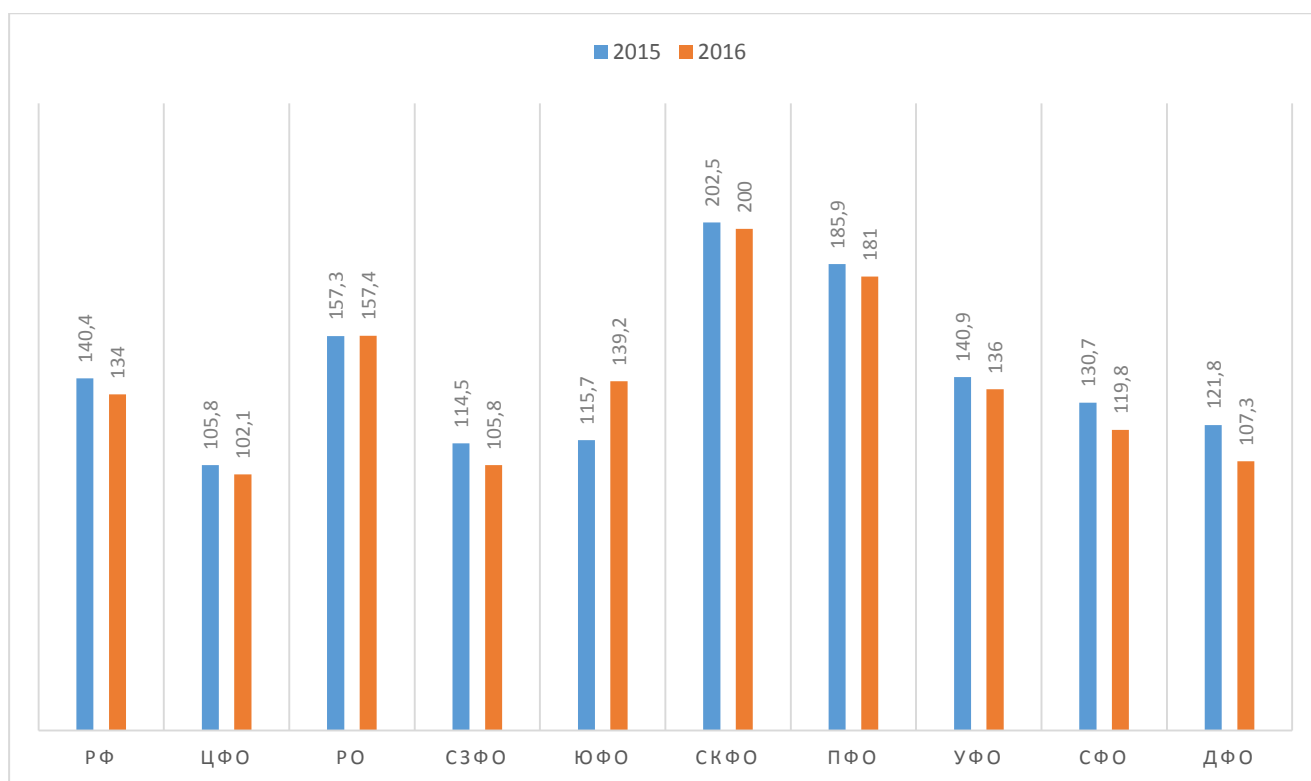


Рисунок 4 - Общая заболеваемость (на 100 000 населения) ХРБС в возрасте 18 лет и старше в 2015-2016 годах [28]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

Сбора анамнеза служит первым шагом к оценке сопутствующих заболеваний, что играет роль в принятии решения о необходимости хирургического вмешательства (особенно важно для пациентов старших возрастных групп). У пациентов с КБС в анамнезе, и, особенно, у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на клапанах, анамнестические данные можно использовать для оценки течения послеоперационного периода, существования/отсутствия профилактики инфекционного эндокардита и для проведения антикоагулянтной терапии [13].

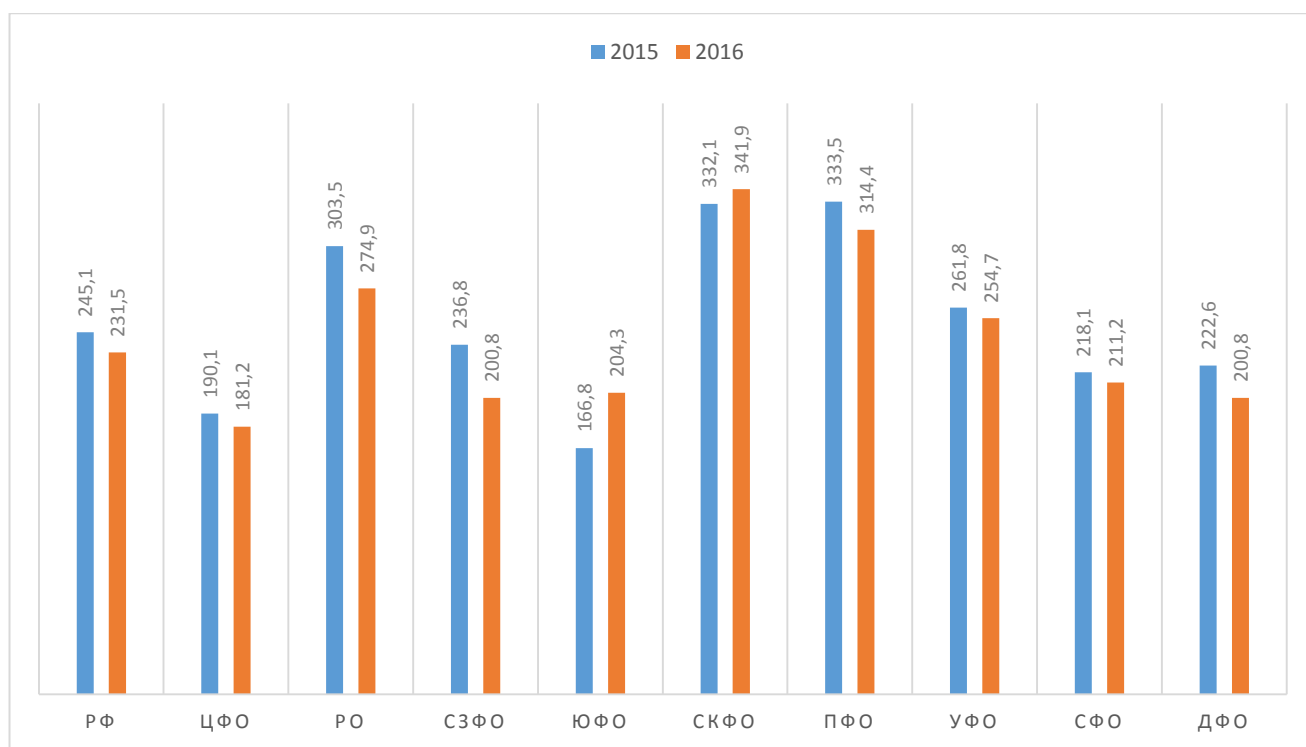


Рисунок 5 - Общая заболеваемость (на 100 000 населения) ХРБС старше трудоспособного возраста в 2015-2016 годах [28]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

К самым частым способам выявления пороков сердца при осмотре у асимптомных больных относят обнаружение шумов в сердце. Наличие шума также является поводом для установления связи между имеющимися симптомами и поражением клапанов. Аускультация нередко дает первое представление о выраженности порока сердца. А вот у пациентов с ХСН, уже имеющих выраженные патологические изменения клапанов, шумы могут быть малой интенсивности. Обычно клинические проявления ХСН возникают на более поздних стадиях порока и имеют большую прогностическую важность. Проведение клинического обследования вносит свой вклад в диагностику сопутствующих заболеваний и, особенно, периферического атеросклероза.

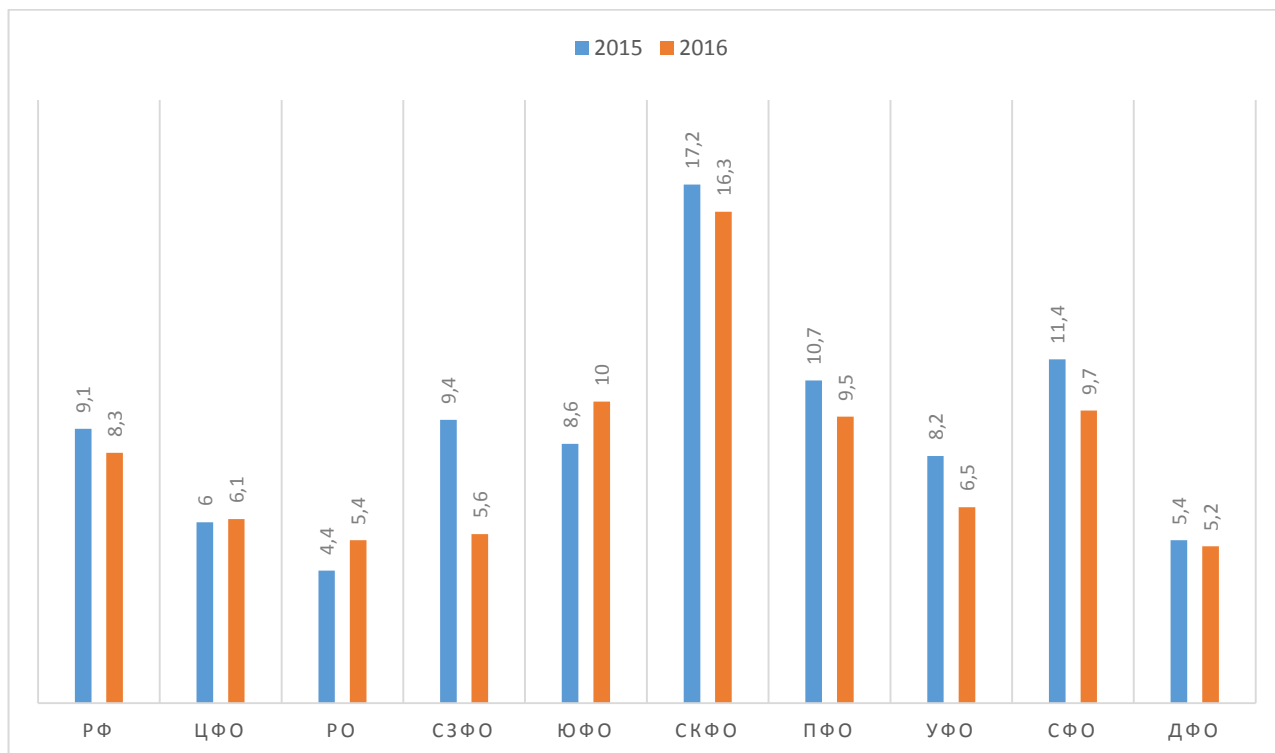


Рисунок 6 - Первичная заболеваемость (на 100 000 населения) ХРБС в возрасте 18 лет и старше в 2015-2016 годах [28]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

Основой диагностики КБС и ХРБС является ЭхоКГ. Ее выполнение рекомендовано больным с сердечными шумами, за исключением отдельных пациентов молодого возраста с незначительными шумами (функциональными шумами), возникающими в середине систолы [123, 205]. Целью выполнения ЭхоКГ является подтверждение диагноза сердечного порока, оценка тяжести течения, механизма развития и последствий порока, а также обнаружение ассоциированных поражений (например, сочетанные клапанные пороки и аномалии восходящей аорты). Основным правилом оценки тяжести КБС является комбинирование и определение постоянства различных индексов, а также

готовность к потенциальным ошибкам в измерениях [123, 131, 205]. Т.е. исследование должно проводиться опытным врачом, имеющим достаточную квалификацию в области диагностики пороков сердца.

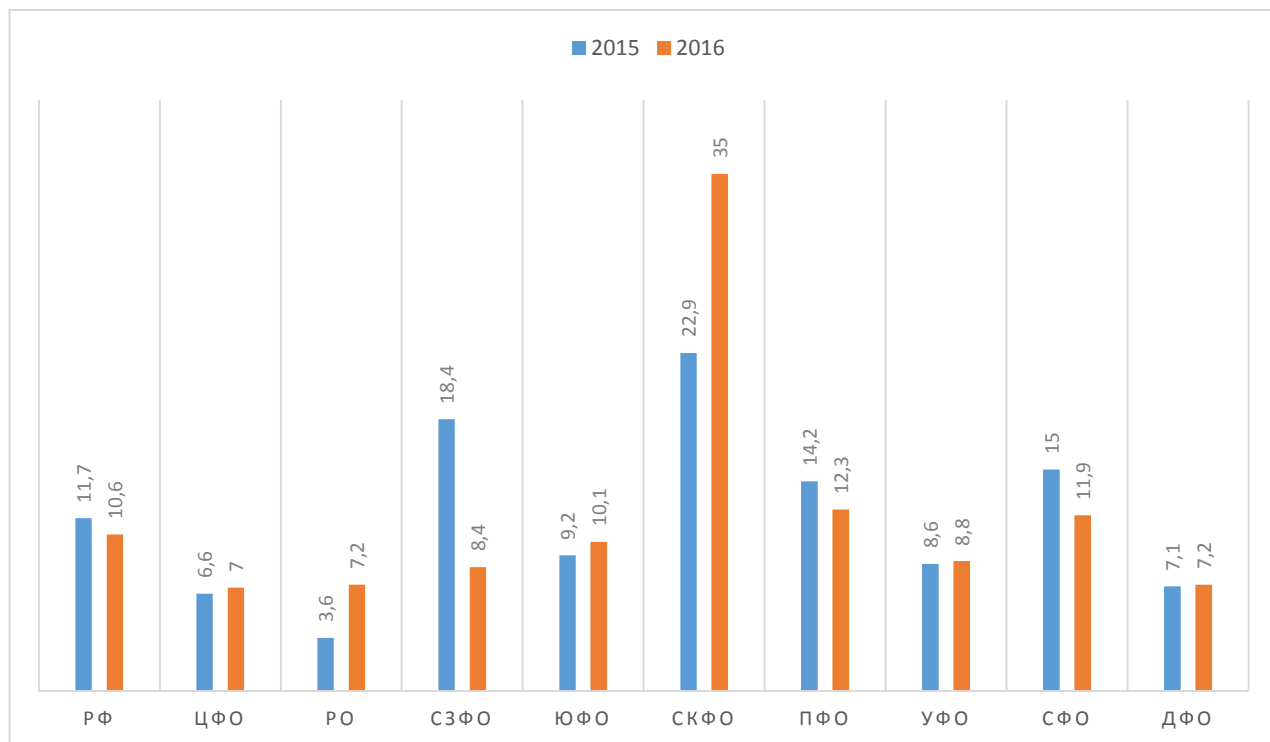


Рисунок 7 - Первичная заболеваемость (на 100 000 населения) ХРБС старшего трудоспособного возраста в 2015-2016 годах [28]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

Оценка анатомии клапанов и механизма дисфункции клапана важна для планирования консервативных вмешательств. Выполнение ЭхоКГ в трех измерениях в реальном времени имеет преимущество в обеспечении всесторонней оценки анатомии клапана, однако, возрастающая значимость этого вида обследования в принятии решений остается предметом дискуссий. Выполнение измерения ЛЖ и систолической функции играет важную роль в определении

показаний к хирургическому вмешательству при недостаточности клапанов. Выполнение чреспищеводной ЭхоКГ не является рутинным исследованием. Использование этого обследования рекомендовано, когда имеет место субоптимальная трансторакальная визуализация или подозрение на тромбоз, или дисфункцию протеза клапана, или инфекционный эндокардит. Также его назначают для мониторинга восстановления клапана во время операции [13].

Из других неинвазивных методов исследования возможно выполнение стресс-тестирования, которое в основном используют для объективизации переносимости нагрузки при КБС [283] и обнаружения скрытой одышки у пациентов, не предъявляющих жалоб. Помимо этого, данное исследование может иметь дополнительную прогностическую ценность. Выполнение стресс-ЭхоКГ позволяет выявить динамические изменения в выраженности клапанного поражения, возникающие при физической нагрузке.

Использование рентгенографии более специфично для оценки аннулярной и клапанной кальцификации, чем проводимая ЭхоКГ. Например, радионуклидная ангиография более воспроизводима в оценке фракции выброса (ФВ) желудочков у пациентов с синусовым ритмом, чем ЭхоКГ. Для пациентов с низким риском развития атеросклероза более подходит КТ, позволяющая исключить патологические изменения венечных артерий. С ее помощью можно оценить кальцификацию клапанов и особенности геометрии зоны митрального клапана (МК) или аортального клапана (АК). В тех случаях, когда методами компьютерной томографии или магнито-резонансной томографии можно точно определить выраженность поражения клапанов или объемные характеристики ЛЖ, ограниченная доступность и необходимость специальной экспертной оценки суживают круг показаний к их применению [13].

Из инвазивных методов исследования при КБС, применявшаяся ранее катетеризация сердца не считается в настоящее время рутинным способом измерения давления и сердечного выброса. Выполнение этого обследования рекомендуют только в тех редких случаях, когда проведение и результаты неинвазивных исследований неубедительны или не соответствуют клиническим

данным [123, 205]. Наиболее часто из инвазивных исследований используют коронароангиографию (КАГ), которую выполняют перед операцией у мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин в постменопаузе в возрасте старше 50 лет или у больных с факторами риска поражения венечных артерий [123, 205].

Митральный стеноз. Основным проявлением ХРБС служит формирование МС. Но, несмотря на снижение распространенности ОРЛ и ХРБС в западных странах, МС все равно приводит к существенному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире [121, 273, 171, 294]. Причиной МС является поражение клапанов сердца в результате одного или нескольких приступов ОРЛ - аутоиммунной воспалительной реакции, развивающейся на инфекцию горла, вызванную стрептококками группы А (стрептококковый фарингит) [84]. Чаще всего это происходит в детстве и может приводить к смерти или пожизненной инвалидности [127, 314]. Благодаря эффективным мерам, которые применяются на ранних стадиях, возможно предотвращение преждевременной смертности от ОРЛ и ХРБС. При этом внедрение чрескожной митральной баллонной комиссуротомии радикально изменило терапию ХРБС - лечение митрального стеноза.

При МС происходит комбинация анатомических повреждений в различных вариантах: сращение одной или более комиссур; утолщение, фиброз и кальцификация клапанов; укорочение, утолщение и сращение субвальвулярного аппарата. С разной частотой, в патологический процесс вовлечены другие клапаны, в основном трикуспидальный и аортальный. [319]. МС дегенеративного или врожденного генеза встречаются крайне редко [121, 147, 172, 329]. МС иногда выявляют при карциноиде, болезни Фабри, мукополисахаридозе, болезни Уиппла, подагре, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, применении метисергида или обструкции клапана опухолью предсердия или крупной вегетацией.

Как происходит развитие МС? После первого эпизода ОРЛ или повторных ОРЛ возникшие изменения в клапане медленно прогрессируют. Основную роль в этих медленных изменениях играет патологически измененный кровоток. И если

в норме площадь митрального клапана (МК) составляет 4-6 см², то на фоне достижения митральным клапаном площади 2 см² или менее возникает диастолический трансальвулярный градиент между ЛП и ЛЖ. При достижении SMO менее 1,5 см² митральный стеноз считают значительным (или менее 1 см² на 1 м² поверхности тела у крупных пациентов). На фоне сужения клапана начинает прогрессировать ограничение сердечного выброса и расти давление в ЛП, что, в свою очередь, вызывает рост давления в малом круге кровообращения. Обусловленный трансудацией из легочных капилляров отек легких возникает, когда среднее капиллярное давление заклинивания превышает 25 мм рт.ст. Трансклапанный градиент и его последствия в большой степени зависят от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и трансальвулярного кровотока.

Для каждой степени стеноза ограничение нагрузки мультифакторно, гетерогенно и индивидуально. Постепенными изменениями ударного объема во время нагрузки [132] и в атриовентрикулярной (AV)-растяжимости [220] можно объяснить гетерогенность. Причиной низкой результирующей растяжимости является плохая растяжимость ЛП, ассоциированная с высоким давлением в ЛА (в большей степени при нагрузке или выраженной симптоматике, чем в покое). Степень (ст) легочной гипертензии при МС переменна и часто представляет собой не только увеличение давления, обусловленное повышением давления в ЛП. Это связано с исходно обратимыми морфологическими изменениями в системе легочных артерий, реактивной легочной вазоконстрикцией и снижением растяжимости легочной ткани [149]. Из-за хронической ЛГ возникает гипертрофия ПЖ, которая, усиливаясь в результате трикуспидальной недостаточности, вызывает ПЖ недостаточность.

Основная функция левого желудочка на фоне МС обычно сохраняется. Однако, хроническое увеличение постнагрузки и снижение преднагрузки, связанное с МС и желудочковыми взаимодействиями, может в 25% случаев приводит к дисфункции и левого желудочка. В следствии дилатации и гипертрофии ЛП, ревматического повреждения предсердия, межузловых путей и синусового узла развивается ФП, которая не имеет четкой связи с выраженностью

МС. Развитие ФП приводит к гемодинамически значимым нарушениям, связанным со снижением сердечного выброса из-за потери сократимости предсердий и укорочения диастолы. Дополнительно ФП увеличивает риск развития тромбоза из-за увеличения ЛП, застоя крови и увеличения концентрации протромботических маркеров. Сопровождающая ХРБС ФП чаще начинается с пароксизмальной формы, а с течением определенного времени становится перманентной.

И хотя в настоящее время отмечается снижение ревматического МС в промышленно развитых странах, ХРБС все еще составляет до 22% КБС в Европе [224]. Отмечается, что социально-экономический статус и изменение продолжительности жизни влияет на частоту и представление КБС. Так дегенеративный кальциноз МК, как причина стеноза, развивается в основном у пожилых пациентов, когда кальцификация митрального кольца развивается из-за хронического дегенеративного процесса в фиброзном основании митрального клапана [265].

Ревматический аортальный стеноз (АС) является следствием воспалительного процесса и сопровождается сращением комиссур, васкуляризацией створок и фиброзного кольца клапана. Это приводит к развитию краевого фиброза. В случае ревматического генеза поражения аортального клапана возможен не только АС, но и развитие регургитации на клапане [6]. И если число пороков ревматического генеза уменьшается, то поражения аортального клапана по распространенности в индустриально развитых странах занимают третье место, уступая лишь ишемической болезни и артериальной гипертензии [35]. При этом, если в общей популяции частота встречаемости кальцинированного аортального стеноза составляет 34%, но у лиц старше 70 лет она достигает 78% за счет кальцинированного аортального стеноза дегенеративного генеза. Ревматическая этиология АС отмечается у 10% больных со стенозом устья аорты, и естественно сопровождается поражением МК, т.е. не является изолированным [194]. У больных с АС помимо увеличения содержания коллагена в миокарде, встречающееся при многих кардиальных заболеваниях [35],

происходит изменение его поперечной исчерченности. Происходит увеличение массы миокарда с нарастанием диастолической жесткости, что требует для заполнения камер сердца большего внутриполостного давления.

Отмечается, что наличие АС значительно ухудшает качество жизни и прогноз больных, в том числе увеличивая риск развития ИМ и сердечно-сосудистую смертность на 50% [60]. Однако, если исследования, посвященных АС достаточно [114], то работ по изучению ревматического АС и его вклада в клинику ХРБС в доступной литературе мало.

Проведение диагностики при ХРБС имеет свои особенности, поскольку симптоматика МС развивается постепенно. На первых этапах пациенты отмечают одышку при нагрузке, возникающую из-за избыточного повышения давления в левом предсердии и капиллярного давления заклинивания в легочной артерии (ЛА). Поскольку больные часто приспособливают уровень физической активности к своим возможностям, то они отрицают существование одышки, несмотря на объективные ограничения нагрузки. Такие факторы, как беременность, эмоциональный стресс, сексуальная активность, инфекционные заболевания или возникновение ФП могут быть причинами, предрасполагающими к развитию выраженной одышки или отека легких. В настоящее время такие симптомы, как кровохарканье, приступообразный кашель и дискомфорт в грудной клетке отмечают редко.

В 20% случаев причиной жалоб могут быть эмболические эпизоды. Манифестация чаще бывает с эмболии артерий головного мозга и в одной трети случаев сопровождаются осложнениями. Позднее, вследствие низкого сердечного выброса, пациенты могут жаловаться на утомляемость, слабость и дискомфорт в животе (вследствие гепатомегалии), возникшей в результате недостаточности правого желудочка. Возможно возникновение осиплости голоса, которая характерна для значительного увеличения левого предсердия (синдром Ортнера).

При аускультации на верхушке сердца обычно выслушиваются низкий урчащий диастолический шум (обычно голодиастолический, с понижением громкости и пресистолическим акцентом при синусовом ритме). Интенсивность

шума зависит от значения трансмитрального градиента. У пациентов с малым сердечным выбросом, эмфиземой или ожирением шум может иметь низкую интенсивность или даже быть неслышимым. Щелчок открытия возникает через 0,013-0,03 с после II тона сердца. Имеется зависимость между выраженностью стеноза и интервалом: чем более выражен стеноз, тем короче этот интервал [13]. Происходит это из-за того, что увеличенное ЛП вызывает более раннее открытие МК. Акцент I тона в виде высокого звука (вызван тем, что при систоле желудочков МК закрывается посредством длинного плеча силы), может быть приглушен у пациентов с выраженной кальцификацией, способствующей изменению процессов открытия и закрытия клапана.

В следствие ЛГ возникает более громкий II тон, выслушиваемый на основании, а шум недостаточности трикуспидального клапана (ТК) локализуется на мечевидном отростке. Этот шум можно отличить от шума при недостаточности МК по его изменению при дыхании. В случае недостаточности ПЖ увеличенный желудочек можно пропальпировать в области мечевидного отростка. Систолическую пульсацию ЛА можно определить в третьем межреберье.

У пациентов на поздних стадиях заболевания с выраженными симптомами в легких присутствуют хрипы. Также можно видеть *facies mitralis* ("митральное лицо") с периодическим возникновением румянца на скулах, набуханием яремных вен и периферическим цианозом. При осмотре выявляются признаки дыхательной недостаточности, кахексию и признаки выраженной легочной гипертензии. Во время аускультации можно услышать голосистолический шум на верхушке, что свидетельствует о недостаточности МК. А сопутствующее поражение АК предполагается при возникновении или среднесистолического, или диастолического шума по левому краю грудины.

На ЭКГ у пациентов с синусовым ритмом (СР) можно выявить признаки увеличения ЛП: удлинение зубца Р, отрицательным в отведении V_1 и отклонением зубца Р по оси влево. Нередко выявляется ФП. ЭКГ признаки гипертрофии ПЖ обычно отмечают при выраженной ЛГ.

На рентгенограмме грудной клетки на ранних этапах заболевания тень сердца лишь незначительно увеличена. По мере прогрессирования ХРБС могут возникнуть признаки увеличения ЛП в виде сглаживания левой границы сердца; двойного контура ЛП; расширения угла карины трахеи. По мере прогрессирования патологического процесса появляются признаки увеличения ПЖ. Перераспределение легочного кровотока в область верхних долей легких, прогрессирующее увеличение ЛА, признаки интерстициального и альвеолярного отека легких считают индикаторами повышения легочного давления. При необходимости визуализации кальцификации МК возможно применение рентгеноскопия.

На протяжении многих лет ЭхоКГ является основным методом определения выраженности и последствий МС, а также распространенности анатомических повреждений (рис. 8). Измерение среднего трансвальвулярного градиента зависит от частоты и потока [13]. И оно предоставляет ценную информацию у пациентов с СР. В идеале выраженность МС следует оценивать с помощью планиметрии в двух измерениях - наиболее точного метода оценки площади клапана после чрескожной митральной баллонной комиссуротомии, и метода определения полупериода давления, являющихся взаимодополняющими. Необходимо проверять соответствие данных, полученных с помощью планиметрии, методу определения полупериода давления и градиента, помня об ограничениях различных видов измерений.

При выполнении трехмерной ЭхоКГ увеличивается воспроизводимость и точность измерения площади клапана [340]. Оценка морфологии клапана важна при отборе кандидатов для проведения чрескожной митральной баллонной комиссуротомии. Для этого были разработаны шкалы для учета утолщения створок клапана, мобильности, кальцификации и субвальвулярной деформации [219, 279] (табл. 1 и 2). ЭхоКГ также позволяет оценить легочное давление и выявить сопутствующую недостаточность МК, патологические изменения АК и ТК, размеры ЛП [180].

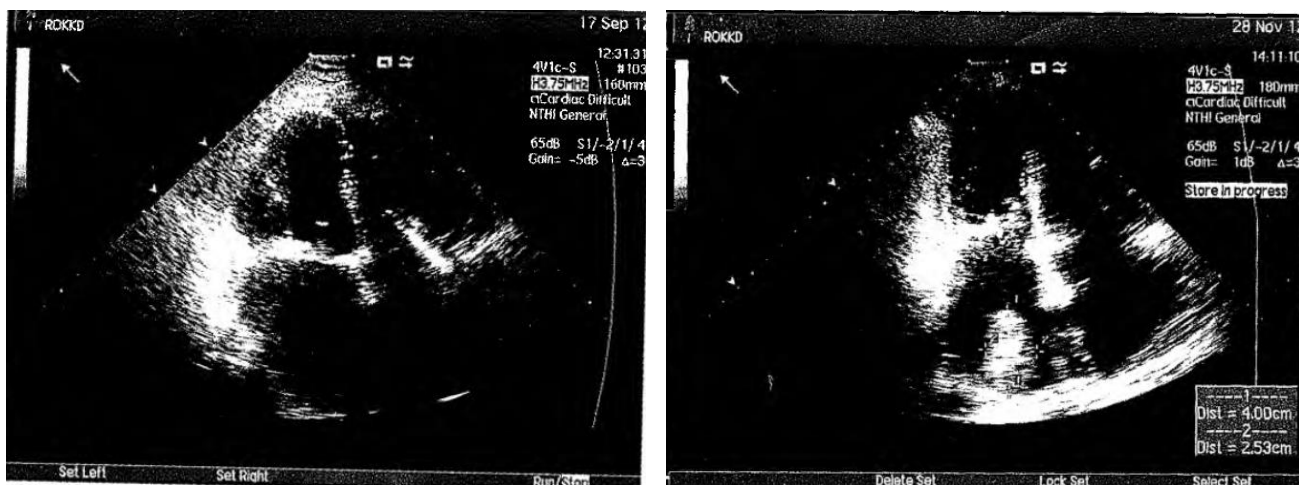


Рисунок 8 - ЭхоКГ при митральном стенозе. Верхушечная 4-х камерная позиция

Выполнение ЭхоКГ трансторакальным доступом предоставляет информацию, достаточную для ведения пациента и принятия решения. В случаях субоптимальной трансторакальной визуализации для исключения тромбоза левого предсердия, особенно его ушка или при подозрении на тромб перед чрескожной митральной баллонной комиссуротомией также необходимо проводить чреспищеводное исследование, которое еще позволяет выявлять наличие спонтанного эхоконтрастирования. ЭхоКГ играет и важную роль в мониторинге результатов чрескожной митральной баллонной комиссуротомии.

Из других неинвазивных методов возможно применение велоэргометрия, предоставляющая объективную оценку функциональной емкости у пациентов, чья клиническая картина неясна или не соответствует тяжести МС.

ЭхоКГ с добутамином или, предпочтительнее, нагрузочную ЭхоКГ можно использовать для оценки изменения митрального градиента и давления в ЛА у больных с сомнительными симптомами. После этого предстоит определить ее дополнительное значение для принятия решения [177, 243].

Таблица 1 - Оценка анатомии митрального клапана по шкале Уилкинса
(общий балл получается суммированием по четырем позициям, и варьирует от 4 до 16) (цит по: Н. Baumgartner [et al.], 2017) [114, 279]

Балл	Подвижность	Толщина	Кальциноз	Утолщение подклапанных структур
1	Хорошо подвижные створки лишь с ограничением их кончиков	Створки практически нормальной толщины (4-5 мм)	Единичный участок повышенной эхогенности	Минимальное утолщение непосредственно под створками клапана
2	Основание и середина створок с нормальной подвижностью	Середина створок нормальная, существенное краевое утолщение (5-8 мм)	Разрозненные гиперэхогенные участки, локализованные по краям	Утолщение хорд, распространяющееся на треть длины хорды
3	Сохраняется переднее диастолическое движение клапана, в основном, у основания	Утолщение распространяется на створки целиком (5-8 мм)	Свечение распространяется до середины створок	Утолщение распространяется на дистальную треть хорд
4	Переднее диастолическое смещение минимальное или отсутствует	Значительное утолщение всей ткани створок (>8-10 мм)	Выраженное свечение по всей площади створок	Выраженное утолщение и укорочение всего хордального аппарата, распространяющееся на папиллярные мышцы

Таблица 2 - Оценка анатомии митрального клапана согласно шкале Кормье (цит по: Н. Baumgartner [et al.]), 2017 [114, 219]

ЭхоКГ группа	Анатомия митрального клапана
Группа 1	Подвижная некальцинированная передняя створка и легкое поражение подклапанного аппарата (тонкие хорды длиной ≥ 10 мм)
Группа 2	Подвижная некальцинированная передняя створка и тяжелое поражение подклапанного аппарата (утолщённые хорды длиной < 10 мм)
Группа 3	Кальцификация митрального клапана любой выраженности, оцененное флюороскопически, независимо от состояния подклапанного аппарата

Предварительные исследования по данным литературы свидетельствуют о том, что магнито-резонансная томография и многослойная компьютерная томография могут служить альтернативой планиметрии в случаях, когда данные ЭхоКГ неубедительны [141].

Поскольку к настоящему времени точность ЭхоКГ фактически привела к отказу от активно проводившихся в доультразвуковую эпоху инвазивных гемодинамических исследований при МС или ассоциированных патологических изменениях клапанов. Тем не менее, противоречие клинических и ЭхоКГ данных друг другу служит показанием к катетеризации. А согласно действующим стандартам, в предоперационном периоде следует выполнить КАГ [123, 205].

ЭКГ высокого разрешения в настоящее время позволяет с помощью компьютерной обработки ЭКГ-сигнала регистрировать низкоамплитудные высокочастотные сигналы, невидимые на обычной ЭКГ. Независимым прогностическим фактором риска жизнеугрожающих аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти, считается наличие очагов задержанной фрагментированной активности – поздних потенциалов желудочков (ППЖ) [57]. В литературе изучается вопрос ППЖ у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией

выброса левого желудочка, поскольку в основе ХСН лежит диастолическая дисфункция, связанная со снижением эластических свойств миокарда при гипертрофии, фиброзе или склерозе [25]. К ППЖ относят низкоамплитудные высокочастотные потенциалы фрагментированной электрической активности в конце комплекса QRS или на сегменте ST во время диастолы желудочков, возникающие в области замедленного проведения возбуждения по участкам миокарда, приводящим к возникновению аритмогенных зон, способствуя развитию злокачественных желудочковых аритмий [16]. Метод регистрации ППЖ основан на выявлении низкоамплитудных (менее 20 мкВ), высокочастотных (свыше 20-50 Гц) сигналов, возникающих в конце комплекса QRS [67].

Субстратом для ППЖ является электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, вызванная возникновением зон ишемии, некроза, воспаления или фиброза миокарда. Образование ППЖ обусловлено наличием зон замедленного проведения в неоднородно измененном миокарде. Т.е. здоровые кардиомиоциты чередуются с ишемизированными или с участками некроза и фиброза. Подобное перемежение зон нормального и замедленного проведения в миокарде приводит к формированию феномена re-entry [62]. Участки со сниженным кровоснабжением или малые очаги некроза, являются причиной появления участков фрагментарного проведения импульсов. Стабилизация состояния пациентов, например, с нестабильной стенокардией приводит к улучшению показателей ППЖ и исчезновению у трети исследуемых поздних потенциалов [11].

У пациентов со стабильной стенокардией медикаментозная антиангинальная терапия и транслюминальная ангиопластика не приводит к изменению частоты регистрации ППЖ [11]. Обработка ЭКГ-сигнала программой с фильтрацией в диапазоне 40-250 Гц выдает изображение результирующего фильтрованного комплекса QRS [89]. Проводиться расчет длительности фильтрованного QRS комплекса на вектор-кардиограмме (TotQRSF), среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс QRS комплекса на вектор-кардиограмме (RMS40); длительность участка от конца QRS комплекса на вектор-

кардиограмме (точки S) до первой точки внутрь комплекса, превышающей 40 мкВ (LAS40). Чаще за патологию принимаются TotQRSF >114-120 мс, LAS40 >38 мс, RMS40 <20 мкВ [130].

Наличие у пациента ППЖ признается при соблюдении хотя бы двух из выше перечисленных условий. Результаты работ, опубликованных за последние годы по ППЖ противоречивы и прогностическая ценность показателей ЭКГ высокого разрешения для оценки внезапной сердечной смерти колеблется между 7% - 40%, а отрицательная прогностическая ценность превышает 95% [130]. Для больных с инфарктом миокарда наиболее прогностически значимыми считаются значения TotQRSF. Так по данным исследования MUSTT, включавшего 1268 больных с ФВ ЛЖ <40% и неустойчивой ЖТ, длительность QRS >114 мс ассоциировалась в 28% случаев с риском аритмических событий в течение 5 лет наблюдения (по сравнению с 17% риском у остальных исследуемых пациентов) [285]. Но результаты последних лет подвергают сомнению ценность ППЖ [49]. Так среди 968 исследуемых с перенесенным инфарктом миокарда с чрескожной реваскуляризацией ППЖ не обладали прогностической значимостью в отношении жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [307]. ППЖ обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, что может быть полезно для идентификации больных с низким риском.

Замедление проведения активации по предсердиям у пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма, в том числе с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий вызывает интерес к изучению вопроса поздних потенциалов предсердий (ППП) [58]. Обычно определяют длительность фильтрованной волны Р (PTotal) и среднеквадратичную амплитуду последних 20 мс волны Р на вектор-кардиограмме (RMS20).

Турбулентность сердечного ритма (ТСР) является одним из маркеров электрической нестабильности миокарда. ТСР позволяет прогнозировать риск возникновения жизнеугрожающих аритмий [67]. Смысл ТСР в двухфазном колебании длительности сердечных циклов после экстрасистолии, являющимся по сути проявлением барорефлекса [208]. Отмечено, что вначале после

экстрасистолы возникает короткий эпизод синусовой тахикардии, сменяющийся эпизодом брадикардии, а после этого частота ритма возвращается к исходным значениям. Развитие этого феномена связывают с небольшим снижением артериального давления (АД) в ответ на эктопический комплекс и рефлекторным увеличением частоты сердечных сокращений. За значение ТСП принимается максимальный положительный регрессионный наклон [58].

Используют два показателя, являющихся математическим эквивалентом ТСП: начало турбулентности (turbulence onset; TO) и наклон турбулентности (turbulence slope; TS). Показатель TO (%) показывает отношение разницы суммы значений первых двух синусовых RR интервалов, следующих за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ), и последних двух синусовых RR интервалов перед ЖЭ к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ или начальное учащение ритма. Феномен TO связан ионными каналами кардиомиоцитов, которые к моменту экстрасистолы не полностью восстановлены, что приводит к укорочению потенциала действия. Показатель TS (мс/RR) определяется как наклон изменений RR интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 RR интервалов из 20 следующих за компенсаторной паузой. Феномен TS объясняется тем, что с момента компенсаторной паузы медленные ионные каналы кардиомиоцитов полностью восстанавливаются. И это приводит к удлинению потенциала действия, увеличению ударного объема, повышению АД (феномен постэкстрасистолического потенцирования), а увеличенное АД в свою очередь, через барорефлекс снижает ЧСС [2, 344]. Нормальными значениями у взрослых считаются TO более 0 % и TS менее 2,5 мс/RR. Получается, что ТСП является отражением барорефлекторной чувствительности, то есть изменения частоты сердечного ритма в ответ на колебания АД. Вклад ТСП в сердечно-сосудистую смертность и возникновение жизнеугрожающих аритмий продемонстрирован в исследованиях MPIP, EMIAT, ATRAMI, CAST, FINGER, проводившихся у постинфарктных пациентов. У недавно перенесших инфаркт миокарда показатели ТПС и вариабельности изучались в исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) [209]. Но и в более отдаленные сроки ТСП

демонстрировали прогностическую значимость в отношении жизнеугрожающих аритмий [216]. На предикторы жизнеугрожающих аритмий свое влияние могут оказывать прием β -адреноблокаторов, однако, в исследовании EMIAT было показано, что ТО и ТС не теряют своей значимости. Более того, при длительном наблюдении за постинфарктными пациентами отмечается прогностическая значимость и ТСР и альтернации Т-волны [327].

Альтернация Т-волны (TWA, T-wave alternans) считается изменения амплитуды и/или морфологии зубца Т от комплекса к комплексу. В настоящее время используется “микровольтная” альтернация (MTWA), получаемая с помощью компьютерной обработки ЭКГ-сигнала, отражающая нарушения процесса реполяризации [67]. Практический интерес представляет именно MTWA, поскольку TWA неспецифична. Используется два метода оценки: в условиях стресс-теста и чреспищеводной стимуляции - спектральный метод [62]. При выполнении ХМЭКГ - временной анализ MTWA по методу скользящего среднего. Суть последнего заключена в том, что все комплексы QRS делятся на четные и нечетные, после чего в каждой группе определяют скользящее среднее (значение среднего для предшествующего комплекса, скорректированное в зависимости от его отношения с данным комплексом) в одной из точек волны Т. MTWA у взрослых выше 65 мкВ по данным ХМЭКГ расценивается как проявление электрической нестабильности миокарда [62]. Феномен альтернации Т-волны вызван дискордантной альтернацией: различными значениями потенциалов действия в соседних участках миокарда желудочков. Дискордантная альтернация создает градиенты реполяризации, которые достаточно велики и вызывают однонаправленный блок проведения и функциональный круг re-entry, которые являются основой для развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [181]. Значимость MTWA в отношении развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти продемонстрирована в ряде работ у больных с перенесенным инфарктом миокарда [288, 346,]. Однако, результаты метаанализа, включавшего 19 исследований и 2608 пациентов, MTWA во время теста с физической нагрузкой обладает высокой отрицательной

прогностической ценностью - 97,2%, а положительная предсказательная ценность невелика - 19,3% [263]. Позднее установлено, что пациенты у которых МТWA выявляется при невысокой ЧСС - до 90 в мин. имели более высокий риск возникновения желудочковых нарушений ритма [261]. В исследовании FINCAVAS была показана корреляция между МТWA, определенной методом ММА, и непосредственным риском возникновения внезапной сердечной смерти [346]. Метаанализ 1946 больных с выраженной дисфункцией левого желудочка показал увеличение риска летального исхода и неблагоприятных аритмических событий в группе пациентов с положительным тестом на МТWA по сравнению с негативным тестом [260]. По данным SCD-HeFT substudy у 490 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ишемической кардиомиопатией тест МТWA не обладал прогностической ценностью в отношении аритмических событий и общей летальности [320]. Результаты первого года анализа исследования ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) с использованием теста МТWA в качестве основания для профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора показали высокую отрицательную и низкую положительную прогностическую ценность метода - 97% и 9%, соответственно, что эквивалентно значимости инвазивного ЭФИ [337].

Интервал QT является отражением электрической систолы желудочков, то есть времени, которое необходимо для завершения процесса реполяризации и деполяризации. Удлинение интервала QT повышает риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий и обусловлено или врожденными аномалиями ионных каналов, или приемом медикаментозных препаратов, удлиняющих потенциал действия кардиомиоцитов [67, 88]. Отмечено, что удлинение QT у больных, перенесших инфаркт миокарда, также связано с повышенным риском развития злокачественных аритмий [100]. Увеличение скорректированного QT, не зависимо от приема лекарств, может повышать риск ВСС у больных ИБС почти в 5 раз [164]. Одной из возможностей анализа интервала QT является вычисление его дисперсии (QTd), представляющую собой разницу между максимальной и минимальной длительностью интервала QT в 12

стандартных отведениях ЭКГ: $\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$. Полагают, что увеличение QT_d ассоциируется с высокой госпитальной летальностью у пациентов с инфарктом миокарда [50]. Имеется зависимость между локализацией, размерами инфаркта миокарда и дисперсии QT_c : при передней локализации дисперсия QT выше, а при нижней не отличается от контрольной группы здоровых людей. [158]. Изучение динамики QT_d у пациентов с Q и не-Q инфарктом миокарда не демонстрирует различий между группами, а наибольшие показатели QT_d были в первые четверо суток от начала заболевания [308]. В литературе предлагается использовать QT_c , QT_d , QT_r в качестве маркеров успешной реваскуляризации миокарда [189]. Поскольку выполнение чрескожного коронарного вмешательства снижает аритмогенные индексы QT_d . С помощью ХМЭКГ по интервалу QT можно получить: QT коррегированный (QT_c), т.е. QT отнесенный к корню квадратному из $RR_{ср.}$ в секундах; QT пик. (QT_r) - значение в абсолютных единицах измерения (мсек) до вершины Т-зубца; дисперсия QT (QT_d), или максимальная разница окончания Т-зубца в разных отведениях).

Таким образом, имеется недостаточный объем представлений о течении ХСН при ХРБС на современном этапе, динамике ЭхоКГ показателей, изменений ЭКГ высокого разрешения.

1.2. Актуальность изучения полиморфизма генов у пациентов с приобретенными сердечными пороками

Отдельным и важным вопросом современного ведения пациентов является учет индивидуальных генетических особенностей, который важен для повышения эффективности фармакотерапии. Одними из наиболее доступных и изученных являются методы фармакогенетики. В настоящее время разработаны рекомендации по выбору и дозировке для 35 лекарственных препаратов, учитывающие результаты фармакогенетического тестирования. Однако, широкое применение в клинической практике методов фармакогенетики пока технически затруднено [59].

Полиморфизм генов цитокинов. В литературе уделяется большое внимание оценке полиморфизма генов, связанных с выработкой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их роли при сердечно-сосудистых заболеваниях [10]. Происходящие единичные нуклеотидные замены генов влияют на функциональную активность генов, что, в свою очередь, оказывает воздействие на течение воспалительного процесса.

Так отмечается связь между ИБС, инфарктом миокарда и генами IL-6, TNF- α , IL-10 [7]. Для них обычно выбираются полиморфные маркеры G1082A (IL-10), G174C (IL-6), а для TNF- α - G-308A, поскольку замена в этой позиции связана с продукцией цитокина. При этом IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам, который продуцируют лимфоциты (Т-хелперы 2 типа), он приводит к подавлению продукции цитокинов, в том числе за счет угнетения синтеза TNF- α . А вот TNF- α , который синтезируется моноцитами/макрофагами усиливает реакции воспаления.

На развитие атеросклероза, в том числе коронарного, может оказывать влияние полиморфизм гена IL-17A [111]. Сам IL-17 синтезируется Т-хелперами-17, которые участвуют в реакциях воспаления и развитии аутоиммунных реакций. Продукция IL-17 приводит к усилению продукции IL-6 и IL-8 и стимуляции фибробластов. Гиперпродукция IL-17 и однонуклеотидные полиморфизмы IL-17A и IL-17F связаны с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний, опухолевыми процессами в желудочно-кишечном тракте и сердечно-сосудистой патологией. Полиморфный маркер для IL-17A G197A, а для IL-17F His161Arg.

Активно обсуждается и вопрос течения хронической сердечной недостаточности, обусловленный системным воспалением. Среди факторов обсуждается активация макрофагов и моноцитов из-за нарушений микроциркуляции, и, как следствие, синтез провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β [75]. Последние (IL-1) способны стимулировать хемотаксис фагоцитов, вазодилатацию, синтез белков острой фазы и синтез простагландинов, а также способны увеличивать пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов.

Таким образом, аллельный полиморфизм в промоторных участках генов цитокинов приводит к различиям в степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции и формировании воспалительных клеточных реакций различной выраженности [76].

Более редкой патологией по распространенности и значимости среди сердечно-сосудистых заболеваний являются приобретенные пороки сердца. И если для АС обсуждается взаимосвязь и роль единичных нуклеотидных замен генов - маркеров воспаления с развитием аортального стеноза, например, IL-10 [66], то для полиморфизма генов TNF- α и IL-10 в литературе связь с течением ХРБС отмечается как возможная [309] или показано, что связи нет [238]. Однако, если влияние единичных нуклеотидных замен на изменения в миокарде при ХСН достаточно изучено [14], то оценка их влияния на исследуемых с ХРБС практически отсутствует [196, 239], в том числе на показатели ЭхоКГ.

Важно, что опосредованное цитокинами системное субклиническое воспаление, связано с активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, с дисфункцией эндотелия, про- и антиоксидантным дисбалансом и другими патогенетическими звеньями ХСН [24]. В литературе имеется описание механической перегрузки кардиомиоцитов дилатированного ЛЖ на фоне ишемии и гипоксии миокарда [69], среди процессов, провоцирующих гиперэкспрессию эндотелиоцитами и кардиомиоцитами ряда цитокинов. Этом не сопровождается повышением уровней ангиотензина II, катехоламинов и кортизола, однако отмечается выделение эндотоксинов из застойного содержимого кишечника и свободнорадикальное повреждение мышечной ткани [42]. Увеличение продукции α -ФНО и ИЛ-1 в свою очередь стимулирует выработку ИЛ-6, а это приводит в действие целый каскад цитокинов с мощными иммуновоспалительными свойствами, которые характеризуются перекрестной и синергической активностью [96].

Возможны следующие патологические эффекты ФНО- α , С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 при ХСН: отрицательное инотропное действие на миокард; изменение архитектоники миокарда с гипертрофией кардиомиоцитов и

необратимой дилатацией камер; нарушение эндотелий зависимой дилатации артериол; индукция процессов катаболизма в скелетных мышцах и прогрессирование мышечной дистрофии [9]. Предполагается, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ХСН, влияя на интенсивность патологического ремоделирования миокарда и сосудов влияя на интенсивности апоптоза [256]. Так ФНО- α приводит к повышению образования свободных радикалов и служит причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза в эндотелии сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии. Есть гипотеза, что повышение концентрации циркулирующих цитокинов вызвано проникновением эндотоксинов бактерий через стенку кишечника у больных с застойной ХСН. По другой гипотезе хроническое повышение тонуса СНС при ХСН приводит к активации иммунной системы [245]. Но следует заметить, что до конца эти предположения не объясняют механизмы повышения уровня цитокинов при ХСН в сыворотке крови [42]. Непонятно и то, является ли увеличение продукции цитокинов первичным или вторичным.

Полиморфизм генов ангиотензиногена и ангиотензиновых рецепторов 1 типа. Все чаще в последние годы в литературе обращают внимание на генетическую предрасположенность к ХСН и проводится выявление единичных нуклеотидных замен генов [207]. Особое внимание уделяется полиморфизму генов, связанных с работой РААС и САС, как основных в течение и прогрессировании ХСН [74, 199]. Так по РААС обсуждается ген, кодирующий ангиотензиноген, который находится на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42. Он кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена [14]. Значимой считается мутация в кодоне 235, приводящая к замене метионина в 235 положении на треонин, что в свою очередь приводит к повышению уровня ангиотензина II. Отмечается как связь полиморфизма M235T с артериальной гипертензией [134], так и связь с развитием ИБС [145]. В 174 кодоне возможна замена треонина на метионин и в литературе отмечается связь полиморфизма Thr174Met с ИБС [63]. Что касается гена, кодирующего ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, то проводят оценку полиморфизма

A1166C, обуславливающий замену аденина на цитозин в 1166 положении [5]. Наличие С-аллеля в этом случае обуславливает как более высокую активность ангиотензиногена II, так и связь с артериальной гипертензией [133]. А вот данные о влиянии единичных нуклеотидных замен в Met235Thr гена ангиотензиногена и A1166C гена, кодирующего ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, на ХСН немногочисленны и не однозначны. В ряде работ указывается на повышение риска ХСН у больных с ИБС [334], а в других зависимости между полиморфизмом выше указанных генов и прогрессированием ХСН не установлено [236].

Однако, основные работы по полиморфизму посвящены ХСН, обусловленной АГ или коронарной болезнью сердца [126]. Исследований по ХРБС, в том числе показывающих влияние полиморфизма генов при приобретенных пороках сердца немного [198]. Тем более интересным является вклад единичных нуклеотидных замен в показатели ЭД и ЭхоКГ у таких больных

Единичные нуклеотидные замены ADRB1. Активное обсуждение роли полиморфизму генов, связанных с работой РААС [10] и симпатoadреналовой системы (САС) [14], связанных с течением и прогрессированием ХСН приводит к вопросу о возможной генетической предрасположенности к ХСН и ее связи с единичной нуклеотидной заменой генов. И если для РААС чаще обсуждаются гены, кодирующие ангиотензиноген (находится на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42) или ген, кодирующий ангиотензиновые рецепторы 1-го типа. То для САС изучаются гены адренергических рецепторов. Предполагается, что их активность при ХСН снижается, что приводит к активации САС.

Значимыми для клинической практики считается полиморфизм гена β 1-адренорецептора (ADRB1), которые кодирует и локализуется на 10 хромосоме в локусе 10q25.3. Рассматривается до десятка полиморфизмов, более значимыми из которых является Gly49Ser и Gly389Arg. В одном случае Gly49Ser происходит замена глицина на серин, что приводит к более высокому уровню экспрессии гена [277]. В другом Gly389Arg глицина на аргинин, что приводит к более высокой

активности β_1 -адренорецепторов в ответ на его взаимодействие с агонистами (норадреналином и адреналином) [270]. Полиморфный маркер Gly389Arg располагается во внутриклеточной части β_1 -адренорецептора, а Gly49Ser во внеклеточной части рецептора [87].

Мутации в рецепторах приводят и к изменению в работе миокарда, и к разному ответу на β -блокаторы [5]. Так сократительная способность миокарда у носителей Arg389 в 1,5 раза выше, чем у Glu389 [305]. Применение бета-адреноблокатора (β -а/б) (карведилол) в одних работах показывает значительное снижение сократительной способности у носителей Arg389 гена ADRB1 [144], в других исследованиях применение карведилола улучшало сократительную способность у носителей Arg389 в сравнении Glu389. Применение метопролола у исследуемых с аллелем Glu49 по сравнению к Ser49 гомозиготам приводило к уменьшению КДР ЛЖ [144].

Но основное внимание в исследованиях уделяется ХСН, вызванной артериальной гипертензией или коронарным атеросклерозом. Работ, посвященных ХСН, обусловленных ХРБС и влияние мутаций ADRB1 на ХСН при приобретенных пороках сердца немного, поэтому ценно понимание влияния полиморфизм гена ADRB1 на ЭхоКГ и ЭД при МС, поскольку подобных работ в доступной литературе нет, а имеющиеся посвящены системе HLA [268, 206].

Полиморфизм генов цитохрома P450. Большинство лекарственных препаратов, поступая в организм человека, подвергаются биотрансформации с изменением фармакологической активности, снижением липофильности, повышением гидрофильности, что, в конечном итоге приводит к выведению препарата из организма. Часть лекарственных средств выводится в неизменном виде с мочой или с желчью без биотрансформации [32]. В основном биотрансформация происходит в печени, но возможна и в кишечнике, лёгких, почках, коже [59]. В процессе биотрансформации выделяют реакции I и II фазы. В I фазу происходят реакции окисления, восстановления, гидролиза, что трансформирует лекарственное средство в более полярные и более гидрофильные соединения. К основным ферментам I фазы относят: реакции окисления

(изоферменты цитохрома P450, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, аминоксидазы); реакции восстановления (нитро- и азоредуктазы), реакции гидролиза (эстеразы). Во время II фазы происходят реакции конъюгации с более гидрофильными молекулами, приводящие к формированию конъюгатов легко выводящихся с мочой или с желчью. Основными ферментами II фазы считают: глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы, глутатионтрансферазы, эпоксидгидролазы, метилтрансферазы, ацетилтрансферазы. Реакции I и II фазы не всегда протекают последовательно и не всегда лекарственное средство подвергается и I и II фазам биотрансформации. Основным ферментом биотрансформации является цитохром P450, имеющий более 1 000 изоферментов, из которых пять: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 обеспечивают метаболизм до 90% всех лекарственных средств. Изоферменты CYP3A биотрансформируют до 46% лекарств, CYP2C9 до 16%, CYP2C19 и CYP2D6 до 12%, изоферменты семейства CYP1A до 9%, CYP2B6 и CYP2E1 до 2% [179]. Изофермент CYP3A4 обеспечивает биотрансформацию около 40–50% лекарств, используемых в клинической практике: блокаторы медленных кальциевых каналов [222], макролидные антибиотики, статины (симвастатин, аторвастатин и ловастатин) [272], R-варфарин [228] и ряд пероральных антикоагулянтов из группы блокаторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и, в меньшей степени, эдоксабан [187]. CYP2C9 – главный фермент большинства нестероидных противовоспалительных препаратов и S-варфарина (активный энантиомер варфарина). CYP2C19 – является основным ферментом биотрансформации ингибиторов протонной помпы. CYP2D6 метаболизирует около 20% лекарств, в том числе amitриптилин, нейролептики, β -а/б. В целом, изоферменты цитохрома P450 играют ключевую роль в биотрансформации лекарственных средств и оценка изменения активности изоферментов лежит в основе понимания межлекарственного взаимодействия.

Единичные нуклеотидные замены генов толл-рецепторов. Последнее время активно изучается влияние локального и генерализованного воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. атеросклероза, связанного с

воспалительным повреждением сосудистой стенки [86]. Имеются данные об участии в патогенезе атеросклероза рецепторов врожденного иммунитета (Toll-подобных рецепторов, Toll-like receptors, TLRs), являющихся представителями семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) [217, 226]. Среди последних у человека выделяют TLRs, NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs), RIG-I-подобные рецепторы (retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors) и лектиновые рецепторы С-типа (CLRs) [246]. В настоящее время считают, что именно от сигнальных молекул, в частности TLR зависит продукция основных цитокинов, регулирование иммунных клеток. Например, развитие инфаркта миокарда, инсульта по ишемическому типу сопровождается повышением уровня циркулирующих маркеров иммунного ответа и воспаления: TNF α , IL-10, экспрессией белка теплового шока-70 (HSP-70), фибриногена, являющихся эндогенными лигандами для TLR4. Считается, что связь между уровнем экспрессии и функциональная активность TLRs на поверхности клеток генетически предопределена. [92]. Была создана стратегия, распознавания микроорганизмов на основе наличия у них общих патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) при активном участии рецепторов клеток-эффекторов врожденного иммунитета [90], объясняющая механизмы действия врожденного иммунитета. У человека описано примерно 23 TLRs [44]. В зависимости от локализации TLRs в клетке их разделяют на: расположенные на цитоплазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) и на мембранах внутриклеточных органелл (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) клеток, ответственных за врожденный иммунитет (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы) [231]. Имеются основания полагать, что TLRs присутствуют на Т-и В-лимфоцитах [341].

Выделяют два пути активации TLRs: MyD88 (myeloid differentiation protein 88) -зависимый путь и MyD88-независимый путь. После распознавания PAMPs, TLRs активируют каскад реакций по передаче сигнала в ядро клетки. Через MyD88 активируются киназы семейства IRAK (IL-1 receptor

associated kinase). В этом процессе принимают участие TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-7, TLR-9 и внутриклеточные молекулы MyD88, IRAK, TRAF, NF κ B (нуклеарный фактор κ B). Происходит распознавание бактериальных и небактериальных лигандов PAMPs специфическими TLRs с активацией факторов транскрипции. Это приводит к активации раннего провоспалительный ответ [56, 246]. При MyD88-независимом пути активации TLRs происходит взаимодействие TIR-домена с адапторной молекулой TRIF (TIR domain containing adaptor inducing IFN β) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), который индуцирует экспрессию генов IFN α и IFN β . Последние являются основными медиаторами дифференцировки Т-лимфоцитов. Этот путь запускает противовирусный иммунный ответ и TLR-3 является ключевым элементом данного сигнального пути, обеспечивая взаимодействию с вирусной двуспиральной РНК. В обеих внутриклеточных сигнальных систем играют роль TLR-4 [231].

Учитывая важную роль TLRs в реализации врожденного иммунного ответа, следует полагать, что дефекты на уровне рецепторов и факторов, регулирующих их функцию, приведут к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний. Причинами нарушений функции TLRs могут быть мутации генов; полиморфизм генов, кодирующих TLRs; мутации факторов системы передачи сигнала с TLRs. Наличие полиморфизма генов TLRs приводит к нарушению распознавания инфекционных агентов и дисбалансу в системе врожденного иммунитета. Это проявляется повышением чувствительности к инфекциям и развитием хронических воспалительных заболеваний и атеросклероза [342]. Поскольку лигандами TLR2 [44] являются липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, интересной представляется оценка полиморфизма TLR2 у пациентов с ХРБС, в основе которой лежит ОРЛ, обусловленная стрептококком. Хотя имеются работы, не выявляющие связи полиморфизма и/или мутаций в TLR4 (Asp299Gly) и TLR2 (Arg753Gln) с увеличением частоты развития инфекций [118, 237]. Исследования по TLR2 у пациентов с ХРБС в доступной литературе единичны [120, 274].

Таким образом, отмечается недостаточность исследований в области полиморфизма генов у пациентов с ХРБС, что требует проведения оценки значимости единичных нуклеотидных замен в проявлениях ХРБС.

1.3. Оценка синдрома обструктивного апноэ сна и функции внешнего дыхания у пациентов ХРБС

Синдром обструктивного апноэ сна. Одним из факторов, обсуждаемых в литературе и влияющих на течение ХСН, является СОАС. Наличие СОАС у больных с ХСН, помимо традиционных факторов риска [110], может увеличивать сердечно-сосудистую и общую смертность в сравнении с пациентами, у которых нарушений дыхания во сне не было, как было показано опубликованном в 2015г. мет-анализе [221]. Возникающие при СОАС эпизоды апноэ (прекращение легочной вентиляции длительностью 10 с и более) и эпизоды гипопноэ (снижение воздушного потока более 50% от исходных значений), сопровождающиеся снижением сатурации на 3% и более приводят к выраженному отрицательному внутригрудному давлению, увеличению преднагрузки и венозного возврата к сердцу. Параллельно увеличивается внутрипредсердное давление, сопровождающееся дилатацией и ремоделированием предсердий, приводящее к возникновению нарушений ритма сердца [244]. При остановке дыхания активируется САС, развивается гипоксемия и гиперкапния, что отрицательно сказывается на течении ХСН [168]. Напротив, активность парасимпатической нервной системы (ПНС) снижается, изменяется ВСР и повышается риск возникновения желудочковых аритмий и ФП [160]. С другой стороны, наличие ХСН, сопровождающееся застоем жидкости с возможностью перераспределения в положении лежа, в том числе в область шеи и колебания легочной вентиляции из-за застойных явлений способствуют развитию СОАС [91, 352]. Хотя вопрос о вкладе легочной вентиляции дискутабелен, поскольку небольшое количество работ по оценке ФВД у пациентов с СОАС [214, 253] не показывали изменений на

спирометрии в случае отсутствия заболевания легких (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмой (БА)) [230].

Однако, большинство работ проводилось на пациентах, у которых ХСН обусловлена АГ и коронарным атеросклерозом [40, 91]. В связи с этим интересно посмотреть особенности СОАС у пациентов с ХСН на фоне приобретенного порока сердца, например, ХРБС. И, хотя распространенность ХРБС, как и кардиомиопатий, не велика в сравнении с другими причинами ХСН, изучение медленно прогрессирующей ХСН, часто сопровождающейся ФП является интересной моделью для оценки СОАС у пациентов. Тем более, что работы по распространенности и течению СОАС при КБС встречаются не часто [139, 254, 292].

Функция внешнего дыхания. При приобретенных пороках сердца, в том числе ХРБС, развитие ХСН обычно происходит постепенно, по мере прогрессирования сердечного порока. Развитие ХСН приводит к повышению сердечно-сосудистой смертности [54, 110], что, вероятно, справедливо и для приобретенных пороков сердца. В реальной практике течение ХСН контролируют с помощью обследований, связанных с сердечно-сосудистой системой (ЭКГ, ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы). А вот обследование респираторной системы и оценку с течением времени изменений в легких на фоне ХСН проводить в рутинной практике еще несколько лет назад не рекомендовалось [61]. В литературе отмечается важность проведения спирометрии у пациентов с ХСН, однако, для выявления и контроля заболеваний легких [293], а не для контроля ХСН. Спирометрия является неинвазивным методом измерения воздушных потоков и объемов как функции времени с использованием форсированных маневров [275]. Чаще показанием к проведению спирометрии является диагностика обструкции дыхательных путей, при которой происходит снижение экспираторных потоков [328]. Патофизиологической основой является повышение сопротивления дыхательных путей. Оценка тяжести обструктивных нарушений проводится с помощью изучения степени отклонения объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) от должного значения.

Немногочисленные исследования ФВД по большей части проводились у пациентов с коронарным атеросклерозом, АГ, кардиомиопатиями [94, 182, 188, 227], нередко в сочетании с ХОБЛ или БА [163]. Следует отметить, что на рестриктивные нарушения ФВД влияют процессы, которые снижают растяжимость легких и, в результате, приводят к ограничению наполнения легких воздухом. В начале возникновения патологических изменений, когда объем легких не снижен, скоростные показатели и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкости легких) могут увеличиваться вследствие из-за того, что паренхима легких оказывает большее растягивающее действие на дыхательные пути. Происходит увеличение просвета бронхов относительно объема легких. По мере прогрессирования заболевания происходит уменьшение воздушности легочной ткани, что сопровождается снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), а кривая поток-объем становится высокой и узкой. Пиковая объемная скорость (ПОС) чаще остается нормальной (после пика наблюдается быстрое линейное снижение потока). Форма кривой может и не изменяться, и представлять собой пропорционально уменьшенную копию должной кривой (как при пульмонэктомии).

Рестриктивные нарушения наблюдаются при интерстициальных заболеваниях легких, воспалительной инфильтрации легких, гипоплазии или ателектазах легкого и после резекции легочной ткани. Подозрение на интерстициальные заболевания легких требует оценки диффузионной способности и общей емкости легких. К рестриктивным изменениям может приводить внелегочная патология, например, поражение грудного отдела позвоночника, ребер, дыхательной мускулатуры; высокое стояние диафрагмы, что приводит к невозможности выполнения глубокого полноценного вдоха. Также может быть нарушение регуляции дыхания при угнетении дыхательного центра наркотическими препаратами или повреждение мозга опухолью или кровоизлиянием. В случае подозрения на мышечную слабость, следует измерить силу дыхательных мышц. У пациентов с выраженной мышечной слабостью ФЖЕЛ, измеренная в вертикальном положении и в положении лежа, будет

существенно отличаться по причине влияния гравитации на органы брюшной полости (в норме ФЖЕЛ в положении лежа на 5-10% меньше, чем в положении сидя, а при выраженной диафрагмальной дисфункции эта разница превышает 30%).

За последние годы ситуация по оценке ФВД при ХСН стала меняться. Спирометрию и диффузионную способность легких для СО стали рассматривать как дополнение в клинической оценке ХСН, поскольку легкие являются неотъемлемым компонентом кардиопульмонального взаимодействия. Высказывается предположение, что изменение функции легких вместе с изменениями гемодинамики могут быть чувствительными сигналами ранней сердечной декомпенсации при ХСН [155, 350]. Более того, наличие застойных явлений в легких на фоне ХСН вкупе с дисфункцией правых отделов сердца увеличивает смертность пациентов с ХСН [252]. Однако, работ, посвященных течению ХСН у пациентов с приобретенными пороками сердца, в частности ХРБС, немного. Исследования, связанные с оценкой показателей ФВД у больных ХРБС единичны [107] и проведены или на малом количестве пациентов (от 25 до 50 исследуемых), или связаны с пациентами, которым оценка параметров спирометрии проводилась до и после хирургического вмешательства [278, 298], поэтому изучение ФВД при ХРБС представляется интересным.

1.4. Значимость эндотелиальной дисфункции и атеросклероза при ревматических пороках сердца

Заболевания сердечно-сосудистой системы находятся на первом месте по вкладу в число фатальных и нефатальных событий [99] и в мире и регионах Российской Федерации [98]. В основе кардиоваскулярной патологии лежит дислипидемия и патология сосудистой стенки, для диагностики которых используются различные методы [259]. В том числе оценка ЭД, которая является одним из предикторов атеросклероза [185, 296]. Поэтому понимание распространенности и выраженности атеросклеротического процесса является

важным с клинической точки зрения. Распространенность ЭД по данным исследования Меридиан-РО [109] может достигать 25,4% для крупных артерий и 20,4% для мелких артерий. В некоторых работах ЭД даже рассматривается в качестве фактора риска смерти пациентов с ХСН [349].

Эндотелий выполняет не только функцию механического барьера между кровью и тканями организма, но и является регулятором сосудистого тонуса, принимает участие в пролиферации гладкомышечных клеток, процессах коагуляции и фибринолиза [23]. Одним из основных эндотелий продуцирующих веществ является оксид азота (NO), образующийся в процессе окисления атома азота аминокислоты L-аргинина под действием изоферментов – NO-синтаз. Выделяют три типа NO-синтазы: нейрональная и эндотелиальная (регулируемые ионами кальция), а также индуцибельная. Последняя регулируется провоспалительными цитокинами - TNF- α , IL-6, IL-1 β . Синтезированный NO в конечном итоге вызывает снижение концентрации кальция, расслабление гладкой мускулатуры и вазодилатацию [31].

Основная масса исследования эндотелиальной дисфункции и дислипидемии посвящена пациентам с коронарным атеросклерозом и артериальной гипертензией [31, 64]. Работ, оценивающих состояние пациентов с приобретенными пороками сердца, в т.ч. изучающих ЭД и распространенность атеросклероза у таких больных немного [190, 264]. Хотя, известно, что частота утолщения комплекса интима/медиа в сонных артериях у пациентов с АС достигает 95,5% против 66,6% исследуемых без поражения клапанов. Каротидный атеросклероз может достигать 69,6% против 42,2% у пациентов без клапанных пороков сердца [143, 264], а распространенность каротидного атеросклероза в популяции колеблется от 24,4% у женщин до 36,4% у мужчин [81]. При этом установлено, что ЭД в системе мелких резистивных артерий более чувствительна к наличию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а ЭД в средних артериях мышечного типа в большей степени связана с процессами стенозирующего атеросклероза. По данным литературы распространенность

каротидного атеросклероза может колебаться от 24,4% у женщин до 36,4% у мужчин у пациентов 25-64 лет [230].

Атеросклероз других локализаций, в частности коронарных артерий, по данным литературы при пороках сердца встречается с частотой от 26,4% при митральном стенозе до 57,7% при аортальном стенозе. Пациенты с митральной и аортальной недостаточностью занимают «промежуточную» позицию с частотой коронарного атеросклероза от 41,9% до 44,4% соответственно [190]. При этом в ряде работ отмечается снижение распространенности атеросклероза коронарных артерий у женщин старше 76 лет с выраженным АС [289]. Основное внимание в литературе уделено возможной взаимосвязи АС и атеросклероза коронарных артерий [137, 323]. Работ по распространенности атеросклероза, ЭД и дислипидемии у пациентов с ХРБС, в том числе в динамике, в доступной литературе мало [190, 264], а имеющиеся работы посвящены или пациентам с недостаточностью митрального клапана (НМК) [184] или с АС [138].

1.5. Необходимость изучения вариабельности сердечного ритма и вегетативных проб у пациентов с ХСН и ХРБС

Вариабельность сердечного ритма. Интерес к изучению ВСР при различных состояниях не ослабевает многие годы. С начала 80-х годов много исследований показали, что у больных, перенесших инфаркт миокарда и/или имеющих ХСН, чаще отмечается снижение степени физиологических колебаний сердечных циклов, подверженных нормальному парасимпатическим влиянием [67]. Невосприимчивость к вегетативным стимулам обусловлена повышением риска развития жизнеугрожающих аритмий. Ряд исследований показал, что подобный феномен обусловлен частичной дегенерацией симпатических и парасимпатических нервных окончаний в результате некроза и/или ремоделирования сердечной мышцы. Последнее приводит к неравномерной иннервации миокарда желудочков и, как следствие, к различной рефрактерности, что может служить субстратом для развития аритмии [262]. Более 20 лет назад

было показано, что ритмы сердца с низким показателем ВСР взаимосвязаны с риском внезапной смерти, также, как и низкая фракция выброса левого желудочка, количество желудочковых аритмий и переносимости физических нагрузок [322]. При этом ригидные ритмы (с малой вариабельностью) встречаются при нарушении вегетативной регуляции сердца и повреждении автоматических клеток синусового узла [3]. Роль активация симпатической нервной системы (СНС) обсуждается в генезе и исходах артериальной гипертензии [201]. И хотя данные, получаемые в результате оценки ВСР зачастую противоречивы интерес к проблеме не угасает [78, 213]. В случае пациентов с инфарктом миокарда ко 2-й неделе отмечается снижение суммарной вегетативной активности, а максимальное восстановление вегетативных влияний наступает к 6-12 месяцам после перенесенного инфаркта миокарда, но показатели не возвращаются к исходным значениям [212]. Развивающаяся же на фоне артериальной гипертензии и коронарной болезни сердца ХСН связана с повышением активности СНС и снижением тонуса вагуса, а это сопровождается ухудшением прогноза пациента. Если вначале активация СНС служит компенсаторным механизмом, который поддерживает сердечный выброс, то по мере прогрессирования систолической дисфункции избыточная активация СНС приводит к прогрессированию ХСН. ХСН сопровождается как снижением симпатоингибиторных рефлексов (барорефлекс) и повышение симпатовозбуждающих рефлексов (сердечный афферентный рефлекс и хеморецепторный рефлекс) [43]. Выраженное снижение показателей ВСР отмечается при декомпенсации ХСН, а в случае эффективной терапии улучшается до показателей компенсированных пациентов [156]. И хотя оценка ВСР не относится к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, пренебрегать инструментом, позволяющим судить об активности ВНС не следует.

Чаще для изучения вегетативной регуляции сердечной используют оценку ВСР, основанную на изучении изменений длительности интервалов RR (NN) во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма. Это отражает степень выраженности синусовой аритмии. ВСР

показывает степень напряжения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы в ответ на любое стрессорное воздействие. Последнее реализуется через активацию системы гипофиз – надпочечники и САС. Исследование автономной реактивности сердечного ритма лучше выполнять с помощью ХМЭКГ записью ночного и дневного ритма с последующим временным анализом интервалов NN. В настоящее время для анализа ВСР используют: анализ во временной области, анализ в частотной области (спектральный анализ), геометрический анализ и нелинейный анализ [19, 30]. Чаще используют частотные (спектральные) и временные показатели для оценки ВСР. Последний основан на анализе изменений длительности последовательных интервалов NN между синусовыми сокращениями с оценкой длительности и разности длительности соседних интервалов NN. Так одним из критериев повышения риска внезапной сердечной смерти является увеличение ЧСС. Это может быть обусловлено нарушением влияния ВНС, когда симпатические влияния начинают преобладать над парасимпатическими [62]. Отмечена корреляционная связь между повышением минимальной ЧСС в период ночного сна и риском ВСС [261]. Наиболее чувствительным показателем временной области ВСР считают стандартное отклонение величин интервалов NN (SDNN), который является интегральным показателем, отражающим ВСР за весь период наблюдения и зависящим как от активности симпатического, так и парасимпатического отдела. Снижение SDNN отражает преобладание симпатического тонуса ВНС [103]. Снижение SDNN менее 25-100 мс считается прогностически значимым. Нередко применяются частотные (спектральные) методы анализа ВСР, которые позволяют количественно оценить частотные составляющие в колебаниях ритма [3]. Так дыхательный высокочастотный компонент (HF) спектра показывает активность парасимпатического звена ВНС. Активность вазомоторного центра и СНС лежит в основе вазомоторного низкочастотного компонента (LF) спектра. По показателям спектрального анализа обсуждается связь снижения мощности общего спектра, значения мощности в диапазоне LF-частот и отношения LF/HF с риском внезапной сердечной смерти. Риск последней достоверно выше у

исследуемых с показателем $LF < 491 \text{ мс}^2$ и отношения мощностей $LF/HF < 1,4$ [1]. При оценке ВСР необходимо учитывать то, что более высокие уровни управления являются ингибиторами в отношении более низких, а больший период колебания сердечного ритма соответствует более высокому уровню управления. К автономным уровням регуляции ритма относят: синусовый узел, блуждающий нерв и его ядра в продолговатом мозге. Более высокими уровням регуляции считают: внутрисистемный, межсистемный уровни регуляции и уровень взаимодействия с окружающей средой. Применяемая для анализа изменений ритма сердца кардиоинтервалограмма связана с понятием синусовой аритмии (периодических колебаний ЧСС), которые не связаны с нарушением функции автоматизма, проводимости и возбудимости. Сама синусовая аритмия состоит из дыхательного и недыхательного компонентов. При анализе выделяют следующие волны: I порядка; II порядка – дыхательные (за счет влияния фаз дыхания); III порядка (α – волны) с частотой 3 – 6 в мин, связанные с работой вазомоторных центров и колебаниями АД; IV порядка (β – волны) с частотой 1-2 в мин, связанные с системой терморегуляции; V порядка (γ – волны) с частотой 1-8 в час, отражающие состояние системы управления функциями организма. Записанные кардиоинтервалы демонстрируют два процесса: стационарный, показывающий деятельность регуляторных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза. И не стационарный, демонстрирующий деятельность, направленную на изменение уровня функционирования системы кровообращения [8].

Большинство представленных в литературе работ по ВСР и ХСН описывают изменения у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС, как наиболее частых причинах ХСН. Исследований, посвященных динамическому наблюдению за пациентами с ХРБС и оценке нарушений ВСР при ХСН, обусловленной КБС явно недостаточно. Поэтому интересно изучение динамики ВСР у исследуемых с МС, поскольку единичные работы описывают ВСР или у пациентов сразу после хирургической коррекции порока [211], или у детей с ОРЛ [229].

Вегетативная нейропатия у исследуемых с КБС. Помимо ВСР в литературе рассматривается вопрос о кардиальной автономной нейропатии, которая может повышать риск внезапной сердечной смерти, жизнеугрожающих аритмий сердца, безболевого ишемии миокарда и СОАС [257]. Отмечается, что с момента ее возникновения смертность пациентов может достигать 56% в течение 5-6 лет [26]. Поэтому важным является своевременное выявление дисфункции нервной системы, которая сопровождает кардиологических больных ХСН. Развитие ХСН, чаще на фоне коронарной болезни сердца или артериальной гипертензии, связывают в том числе с повышением активности СНС и снижением тонуса ПНС, что приводит к ухудшению прогноза пациента. Обсуждается, что изменения в вегетативном гомеостазе могут приводить к нарушениям кардиальной иннервации и участвовать в формировании снижения сократительной способности миокарда [22]. С другой стороны, диастолическую дисфункцию левого желудочка рассматривают как одно из клинических проявлений вегетативной денервации сердца [17, 225]. Отмечается, что автономная нейропатия представляет собой сочетание клинической симптоматики и объективно выявляемых и подтвержденных нарушений функций органа или системы [191].

В деятельности ВНС рассматривать два аспекта: один связан с поддержанием постоянства внутренней среды, а второй с обеспечением различных форм деятельности (сопровождающихся мобилизацией различных систем организма) [29]. Поэтому исследованию ВНС сопровождается оценкой вегетативного тонуса и вегетативной реактивности с целью изучения гомеостатических возможностей организма, а также изучения вегетативное обеспечение деятельности (оценки адаптивных механизмов). Для вегетативного тонуса характерны стабильные характеристики вегетативных показателей в период «относительного покоя» (расслабленного бодрствования). Оценку вегетативного тонуса проводят с помощью специальных опросников; таблиц, содержащих данные объективного исследования и сочетания опросников и данных объективного исследования.

Под вегетативной реактивностью понимают реакции, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражения [29]. При оценке этого показателя учитывается «закон исходного уровня», т.е. чем выше исходный уровень, тем меньше ответ на действие возмущающего стимула. Изучение реактивности проводят при помощи фармакологических и физических проб, а также путем воздействия на рефлекторные зоны. Получаемые результаты позволяют судить о характере (симпатический, парасимпатический), степени выраженности (нормальная, повышенная, сниженная, извращенная) и длительности вегетативных реакций.

Изучение вегетативного обеспечения деятельности представляет собой регистрацию вегетативных компонентов, сопровождающих любую деятельность [29]. Для этого применяют экспериментальное моделирование деятельности (физической, умственной, эмоциональной) и с помощью проб положения. Для регистрации изменений используют данные ЧСС, АД, частоты дыхания, плетизмографии, реоэнцефалографии, кожно-гальванического рефлекса и др. Более удобным и доступным показателем является ЧСС, поскольку изменение ритма сердца является универсальной реакцией организма на любое внешнее воздействие, а также измерение АД. Для изучения состояния ВНС применяется как оценка ВСР, так и вегетативные пробы, в частности батарея тестов Ивинга. Последняя включает пробу Вальсальвы, ортостатическую пробу, пробу с глубоким дыханием и измерение АД во время пребывания в вертикальном положении и при статической кистевой пробе. Сопровождающая сердечно-сосудистые заболевания ХСН нередко представлена снижением симпатоингибиторных рефлексов с одной стороны и повышение симпатовозбуждающих рефлексов с другой стороны [30]. По мере развития декомпенсации ХСН проявляется выраженное снижение показателей ВСР, а проведение современной терапии повышает показатели компенсированных пациентов [43].

Основные работы, связанные с вегетативной нейропатией, изучают пациентов с сахарным диабетом (СД). Работ, посвященных КБС, ХРБС и

состоянию ВНС у этих пациентов в доступной литературе практически нет. И хотя изучение ВНС не относится к типичным факторам риска кардиоваскулярных заболеваний, но пренебрегать вкладом активности ВНС и вегетативной нейропатии в прогрессирование структурных и функциональных нарушений при ХРБС не следует [19], поскольку ВНС, наравне с гормональной, является ведущей регуляторной системой организма. Поэтому интересным представлялась оценка вегетативной нейропатии, ее динамики при ХРБС.

1.6. Качество жизни, тревога и депрессия при приобретенных пороках сердца

Возникновение и прогрессирование ХСН связано с повышением сердечно-сосудистой смертности, являющейся одним из финальных этапов развитие сердечно-сосудистого заболевания, чаще на фоне ИБС, ИМ и АГ [99]. Это справедливо и для приобретенных пороков сердца, с той лишь разницей, что в отличии от ИБС, прогрессирование ХСН происходит постепенно, по мере усиления степени порока. Одним из инструментов оценки ХСН является изучение качества жизни пациентов.

Под последним понимают комплекс физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанного на его субъективном восприятии [354]. Показатель качество жизни не только может являться предиктором неблагоприятного прогноза, но и служит для наблюдения за динамикой состояния пациента и позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Для оценки качества жизни пациентов с ХСН нередко применяются многочисленны опросники как общие, так и специфические для конкретной нозологии, позволяющие количественно измерить качество жизни [20]. Однако, зачастую большое количество опросников вызывает затруднение у исследователя в выборе нужного и эффективного инструмента для контроля заболевания и оценки динамики состояния пациента.

Что касается вопросов оценки качества жизни у исследуемых с приобретенными пороками, то основное внимание в литературе уделяется

прооперированным пациентам с ХРБС или, чаще, АС, а наиболее часто применяется общий опросник оценки качества жизни – SF-36 [303, 331]. Срок оценки изменений обычно составляет от 3 до 6 месяцев после вмешательства. Так у пациентов с митральным стенозом через 3 месяца после замены клапана или чрескожной митральной валвулопластики показано улучшение качества жизни практически по всем шкалам опросника SF-36 [200]. В литературе проводится сравнение методов вмешательства на митральном клапане: замена клапана или чрескожная митральная валвулопластика с помощью SF-36, при этом разницы (кроме шкалы интенсивности боли) между методами лечения не получено [116]. В другой работе оценивались пациенты с ХРБС только после чрескожной митральной валвулопластики, а разделение пациентов по группам проводилось по наличию фибрилляции предсердий, длительность наблюдения составила 6 месяцев [233]. Статистически значимых различий между группами с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий по данным опросника SF-36 не получено. В аналогичной работе по чрескожной митральной валвулопластике, где для оценки качества жизни использовался Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MHFLQ) пациенты с ФП исключались из исследования [302].

Имеются работы с обследованием большой группы пациентов (150 исследуемых) молодого возраста ($33,77 \pm 12,19$), где показано снижение качества жизни пациентов с ХРБС [304], но для оценки применен только SF-36. Длительные наблюдения, особенно за не оперированными пациентами с ХРБС, в доступной литературе практически отсутствуют. Так же мало попыток использования других опросников для больных с ХРБС, например, Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (KCCQ) [174]. Поэтому изучение динамики качества жизни и выявление эффективного и удобного инструмента для оценки качества жизни у пациентов с ХРБС является важным и малоизученным вопросом.

Близким к вопросам качества жизни является изучение тревожно-депрессивных расстройств. Высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями известна

давно [53, 65]. Тревога и депрессия значительно влияют на качество жизни пациентов, их приверженность к лечению и работоспособность [93]. Отмечается, что у лиц с депрессиями чаще развивается коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть, причем даже в случае невыраженной депрессивной симптоматики [41]. И получается, что как сами сердечно-сосудистые заболевания приводят к тревожно-депрессивным расстройствам, так и тревога с депрессией влияют на нарушения ритма сердца, продолжительность приступов стенокардии и частоту коронарных событий [82]. При этом тревожные расстройства ассоциируются с повышением риска развития ИБС на 26-41%, а сердечно-сосудистых заболеваний на 52% в случае длительного наблюдения [142, 258]. В литературе указывается, что нарастание тяжести депрессии на 1 балл по шкале самооценки Зунга увеличивает смертность на 8% [269]. А вот данных о связи между тревожными расстройствами и повышением риска смертности от ИБС не получено [142]. Зато тревожные расстройства могут быть связаны с повышением риска коронарных событий [136].

Исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний является ХСН, которая во многом определяет их течение и прогноз. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХСН ишемической этиологии по данным литературы составляет от 14% до 60%. Тяжелую депрессию отмечают у 17,25% исследуемых, среднетяжелую у 20,9% и легкую у 27,3% [173]. По данным литературы на выраженность и частоту тревожно-депрессивных расстройств при ХСН могут влиять следующие факторы [110, 152, 193, 247]: ФК ХСН (особенно III и IV ФК); ее длительность; возраст пациента (старше или моложе 60 лет); пол (в случае фракции выброса менее 40% преобладают женщины); сопутствующая патология (СД); экономический статус (социально незащищенные пациенты и безработные); уровень образования (более низкий уровень образования); место жительства (проживание в городе); степень информированности о ХСН (неинформированность о ХСН и методах ее лечения).

Депрессия является дополнительным фактором, влияющим на физическую, психическую и социальную активность больных с ХСН. Нередко

сопровождая ХСН пароксизмальная и перманентная ФП приводит к нарастанию тревоги и депрессии [93]. Также депрессивные расстройства влияют на продолжительность жизни пациентов с ХСН. Считается, что смертность больных с депрессией составляет 25% в сравнении с 11,3% пациентов без признаков расстройств. Данные же по динамическому наблюдению за пациентами с ХСН вследствие приобретенных пороков сердца и частоте встречаемости тревоги и депрессии у таких пациентов единичны [140]. Поэтому изучение выраженности, распространенности и динамики тревоги и депрессии у пациентов с МС представляется интересной проблемой.

1.7. Современная терапия пациентов с ХРБС: медикаментозная терапия и хирургическая коррекция; приверженность пациентов к лечению

Медикаментозная терапия. Для лечения при ХРБС применяют диуретики или нитраты пролонгированного действия, которые временно уменьшают одышку. Применение β -а/б или недигидроперидиновых блокаторов медленных кальциевых каналов способствует снижению ЧСС у пациентов. Для пациентов с ФП должна быть рекомендована антикоагулянтная терапия со значениями МНО около 2,0-3,0. Помимо этого, ее рассматривают как вариант лечения пациентов с увеличенным более 50-55 мм ЛП или феноменом спонтанного эхоконтрастирования [123, 125 205]. При СР антикоагулянтную терапию назначают при предшествующей эмболии или тромбе в ЛП. Перед выполнением оперативного вмешательства пациентам с выраженным МС не рекомендовано проведение кардиоверсии, которая не может надежно восстановить СР. Однако, кардиоверсию необходимо выполнить как можно раньше после успешно проведенной операции, если ФП возникла недавно и ЛП увеличено незначительно.

Нельзя забывать про необходимость назначения препаратов пациентам с ХРБС для профилактики инфекционного эндокардита [124]. Если в стране высокая распространенность ОРЛ, то среди молодых пациентов необходимо

проводить профилактику ОРЛ и ХРБС [83]. Ее необходимо продолжать после чрескожной митральной баллонной комиссуротомии или хирургической комиссуротомии. Длительность проведения профилактической антибактериальной терапии однозначно не установлена. Однако, ее назначение редко требуется пациентам в возрасте старше 21 года.

Еще одним аспектом ведения пациентов в современных условиях является контроль за приемом лекарственной терапии и комплаентностью пациента, поскольку это является актуальной проблемой современной медицины, особенно, в случае хронических заболеваний. Неприверженность к терапии приводит к более быстрому ухудшению состояния пациента, развитию осложнений, снижению качества жизни и, нередко, повышению стоимости лечения. [106]. Неудовлетворительная комплаентность в медикаментозной терапии является ключевым препятствием в лечении хронических неинфекционных заболеваний и улучшению прогноза пациентов [72, 240]. Поэтому и способы повышения приверженности к лечению, и оценка комплаентности пациента являются актуальными клиническими задачами. Важно разделять потенциальную приверженность, которую оценивают до назначения больному терапии, и фактическую приверженность, оценивающую реальное соблюдение пациентом режима лекарственной терапии [68].

Вариантов оценки приверженности к терапии существует достаточно много, но все они имеют те или иные недостатки. Например, использование клинических, фармакологических и физических методов нередко трудоемко и затратно. Поэтому, чаще применяют различные способы анкетирования для изучения комплаентности пациента, как наиболее простой способ оценки регулярности приема препаратов. Нередко используется простой и удобный тест Мориски-Грина [287], включающий в себя четыре вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4). Тест используют и в качестве стандартного исследования у лиц с хроническими заболеваниями, и для валидации новых опросников и шкал, как эталон [34, 79]. Но несмотря на достоинство в виде удобства и простоты использования шкала Мориски-Грина

имеет и недостатки: чувствительность метода составляет только 44%, а специфичность – 47 %, а прогностическая ценность только 39,6% [339]. В 2008 г. был апробирован новый тест, состоящего уже из 8 вопросов – MMAS-8 [169, 287]. Оценка опроса по новой шкале MMAS-8 коррелирует (коэффициент корреляции Пирсона=0,64, $p<0,05$) с MMAS-4. Чувствительность нового теста составляет уже 93%, а специфичность 53% [169].

Работ, посвященных изучению приверженности к терапии у исследуемых с ХСН немного, но они показывают, что приверженностью к лечению можно управлять и можно повышать, например, через проведение «школ» по ХСН, индивидуальных бесед с пациентом. В свою очередь, повышение приверженности при хронических неинфекционных заболеваниях приводит к улучшению клинического состояния, качеству жизни, снижает смертность [105].

Единичные работы по комплаенсу у пациентов с ХРБС показывают низкую приверженность к лечению – до 27% [37]. Частыми причинами низкой комплаентности называются страх перед привыканием – 38,0%; забывчивость – 27,0%; социально-экономические факторы – 22,0%; недоверие к врачу – 17%. Работ, посвященных оценке динамики изменений качества жизни и ЭхоКГ показателей при ХРБС в зависимости от приверженности к терапии практически нет. Что требует оценки влияния приверженности к терапии на показатели ЭхоКГ и качество жизни у исследуемых с ХРБС.

Хирургическая коррекция порока. Для вмешательства на митральном клапане была разработана процедура чрескожной митральной баллонной комиссуротомии была разработана и предложена к применению в начале 80-х годов прошлого столетия, а успешные результаты привели к ее широкому распространению [159, 347]. Ключевым моментом вмешательства является транссептальная катетеризация, а наибольшую популярность приобрела баллонная методика Ино. Приводящая к надрыву комиссур чрескожная митральная баллонная комиссуротомия обычно обеспечивает, по меньшей мере, увеличение площади клапана до 100% с конечной площадью клапана до 2 см². Из-

за улучшения функционирования клапана происходит быстрое снижение давления в легочной артерии как в покое, так и при нагрузке.

Частота неудачной процедуры варьирует в пределах от 1 до 15%, а летальность составляет от 0 до 3%. Частота развития гемоперикарда составляет 0,5-12%. Эмболии встречаются в 0,5-5% случаев. Если МС выраженный (обнаруживается у 2-10% пациентов), то он может сопровождаться разрывом створки вне комиссуры. В редких случаях, обычно менее 1% из-за осложнений требуется проведение экстренного хирургического вмешательства. Сразу после чрескожной митральной баллонной комиссуротомии во время цветной доплеровской ЭхоКГ у 40-80% пациентов можно увидеть небольшие интраатриальные шунты, которые позднее в большинстве случаев закрываются. При проведении процедуры частота развития осложнений зависит от опыта хирургической бригады и состояния пациента [159, 161, 290, 333, 347].

Длительное (до 17 лет) наблюдение за пациентами в отдаленный послеоперационный период подтверждает длительную эффективность чрескожной митральной баллонной комиссуротомии: если не возникает осложнений, то выживаемость в течение 10-15 лет составляет от 35 до 70% [242, 250, 282, 325, 351]. Если результаты неудовлетворительные, то в последующие месяцы обычно требуется выполнение повторного хирургического вмешательства. Напротив, в случае успешной баллонной комиссуротомии отдаленные результаты чаще хорошие. Из-за развития рестеноза, в среднем около 40% пациентов через семь лет от вмешательства, возникает функциональное ухудшение состояния больных. В таких случаях, отдельным пациентам с благоприятными симптоматикой, можно провести повторную баллонную комиссуротомию [218]. Так же показано, что успешная операция снижает риск развития эмболии [291], хотя ее эффективность в отношении предотвращения фибрилляции предсердий спорна [248].

Отдаленный прогноз для результатов чрескожной митральной баллонной комиссуротомии зависит от множества факторов. Независимыми предикторами неблагоприятных результатов, в дополнение к морфологическим особенностям

клапана, могут служить такие предоперационные характеристики, как возраст, анамнез комиссуротомии, функциональный класс, малая площадь МК и существование трехстворчатого МК. Также прогнозирование отдаленных результатов тесно связано с непосредственными результатами вмешательства [242, 325].

К открытой хирургии относится закрытая комиссуротомия МК, которая была первой операцией, выполненной более 50 лет назад [165]. Поскольку вмешательство было эффективным и легко выполнимым, что объясняет высокую частоту его проведения в развивающихся странах, вплоть до настоящего времени. На сегодняшний день на смену пришла митральная комиссуротомия на открытом сердце с использованием экстракорпорального кровообращения. Это позволяет хирургам корректировать сращение комиссур, воздействовать на хордальные и папиллярные сращения, а также улучшать мобильность и гибкость створок путем увеличения последних с помощью перикардиальных лоскутов. Применение синтетических протезных колец в таких случаях сомнительно. Если вмешательство проводится опытными хирургами и у молодых пациентов, то отдаленные результаты благоприятны и пятнадцатилетняя выживаемость может составлять 96% и без развития осложнений со стороны клапана в 92% случаев [135].

При противопоказаниях к комиссуротомии выполняется протезирование клапана и, в основном, применяют механические искусственные клапаны, это связано с их долговечностью в митральной позиции. Помимо этого, пациентам может потребоваться проведение длительной антикоагулянтной терапии по поводу ФП. Операционная летальность может варьировать в пределах от 3 до 10% и коррелирует с возрастом, функциональным классом, легочной гипертензией и наличием ИБС. В отдаленном периоде показатели выживаемости коррелируют с возрастом, функциональным классом, ФП, ЛГ, предоперационной функцией ЛЖ и осложнениями со стороны протеза клапана, связанными с тромбозом и кровотечением [276]. По данным Euro Heart Survey [121] видно, что в настоящее время чрескожные вмешательства практически вытеснили комиссуротомию на

открытом сердце, и для протезирования клапана в основном применяются механические протезы.

Вмешательства на клапанах (интервенция или хирургическая) показаны только пациентам с выраженным МС. Рекомендациями Европейского общества кардиологов разработан поэтапный подход к терапии митрального стеноза (рис. 9).

Для симптомных пациентов с ХРБС чрескожная митральная баллонная комиссуротомия является вмешательством выбора при противопоказаниях к операции или же у пациентов с благоприятным прогнозом. Это молодые пациенты с СР и приемлемыми анатомическими особенностями [223, 280]. Для принятия решения о выполнении вмешательства у больных со сложными анатомическими особенностями надо учитывать многочисленные факторы, влияющие на исход. Выполнение чрескожной митральной баллонной комиссуротомии может достичь хороших отдаленных результатов и отсрочить операцию у ряда пациентов с незначительной и умеренной кальцификацией или выраженным повреждением субвальвулярного аппарата [121, 241].

При противопоказаниях к чрескожной митральной баллонной комиссуротомии (особенно при тромбозе левого предсердия как в ушке, так и в полости) единственной альтернативой является хирургическая операция [115, 123, 205]. Для асимптомных пациентов с ХРБС применяют медикаментозную терапию или выполняют баллонную комиссуротомию. Из-за существования небольшого, но определенного риска выполнения вмешательства, у истинно асимптомных пациентов баллонная комиссуротомия не рекомендована.

больных ХРБС с благоприятствующими вмешательству показателями операционное вмешательство должно выполняться опытной бригадой врачей.

Если встает вопрос о повторном хирургическом вмешательстве (после хирургической комиссуротомии) практически всегда требуется замена клапана, а это сопровождается более высоким риском для пациента. Замену клапана можно отсрочить у пациентов с благоприятными характеристиками в тех случаях, когда преобладающий механизм рестеноза связан с повторным сращением комиссур [218, 281, 330].

1.8. Исходы приобретенных пороков сердца. Оценка риска неблагоприятного прогноза

Что касается естественного течения ХРБС, то ситуация следующая: в развивающихся странах выраженный МС чаще выявляют у детей или молодых людей, а в промышленно развитых странах симптомы ХРБС обычно возникают у лиц в возрасте 40-50 лет. Скорость прогрессирования стеноза вариабельна и изменяется в пределах 0,1-0,3 см² в год, причем более высокие показатели отмечают у пациентов с выраженными анатомическими дефектами строения клапана и высоким трансмитральным градиентом. Большинство данных исследований, посвященных естественному течению митрального стеноза, устарели, а современные работы единичны [73, 313].

Считается, что у асимптомных пациентов выживаемость в течение десяти лет составляет около 84%, а среди больных с незначительными симптомами - 42% с частотой возникновения ХСН около 60%. А вот у симптомных пациентов пятилетняя выживаемость составляет лишь 44% [215]. Сама скорость прогрессирования стеноза крайне вариабельна, причем у половины пациентов наблюдают постепенное ухудшение состояния, а у остальных возникает быстрое ухудшение, спровоцированное каким-либо осложнением. Может быть поэтому, имеется значимая разница между ожидаемой выживаемостью пациентов при пороках и реальными данными (рис.10).

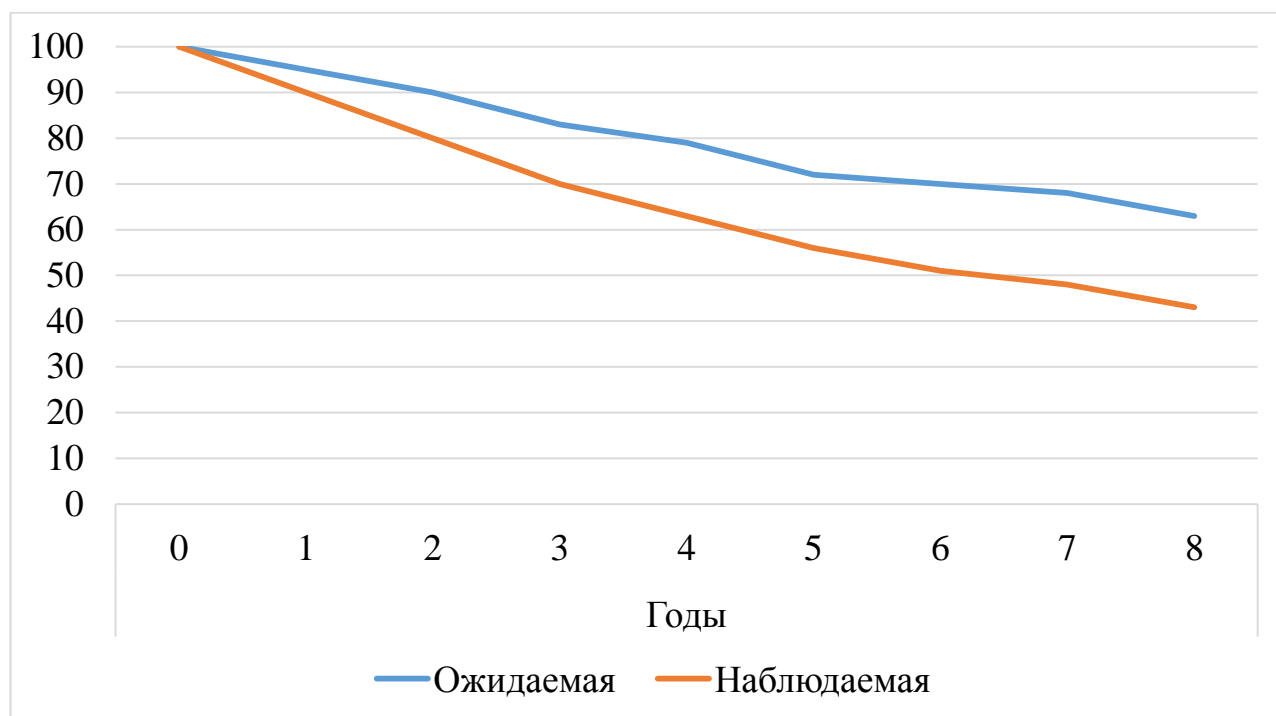


Рисунок 10 – Выживаемость при клапанных пороках, % (цит. по: V.T. Nkomo [et al.], 2006) [13, 151]

ФП может развиваться у асимптомных пациентов. Нередко ей предшествуют наджелудочковые аритмии. Частота возникновения ФП растет с возрастом и с увеличением размеров ЛП. Тромбоэмболии растут с возрастом, увеличением ЛП, уменьшением SМo и с возникновением спонтанного эхоконтрастирования в ЛП [291]. В целом, количество работ, связанных с длительным наблюдением за пациентами немного [21, 284], в том числе за больными с ХРБС. Данные по летальности в Российской Федерации представлены на рисунке 11.

ФП является одним из самых частых нарушений ритма, с которым врач сталкивается в реальной клинической практике. И если распространенность ФП в популяции колеблется от 1% до 2%, то с возрастом частота ФП растет и достигает 25% у лиц старше 80 лет [186]. Наличие у пациента ФП приводит к ремоделированию ЛЖ, повышает риск смерти, инсульта и прогрессирования ХСН [55, 338]. Помимо этого, ФП влияет на результаты лечения с применением основных для ХСН лекарственных препаратов – иАПФ и β -а/б [232].

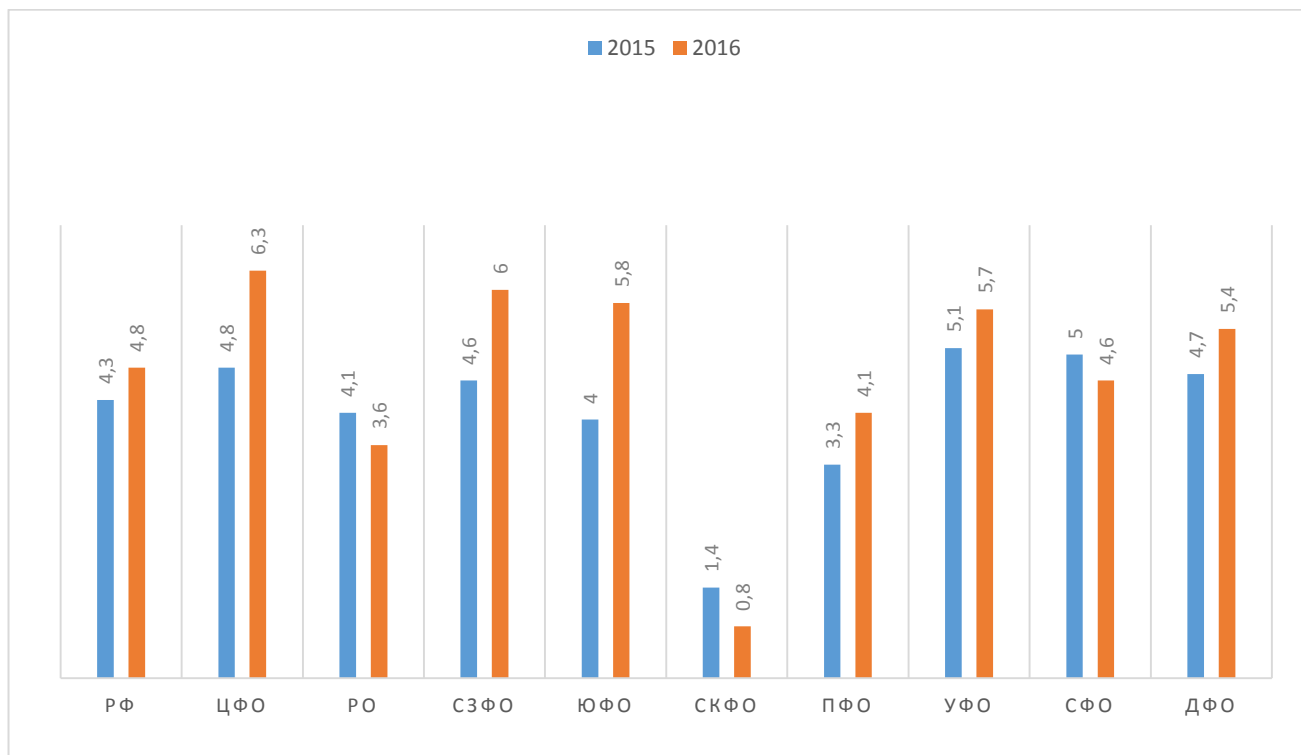


Рисунок 11 - Летальность пациентов в возрасте 18 лет и старше при ХРБС (умерло в % из числа выбывших из стационара) [28]

РФ - Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; РО – Рязанская область; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

В тоже время ХСН и ФП нередко наблюдаются у одних и тех же пациентов, поскольку имеют схожие механизмы развития [15]. Вероятность возникновения ФП при ХСН увеличивается как при снижении ФВ (менее 40%), так и при сохраненной ФВ (более 50%) [113]. Частота ФП растет по мере повышения функционального класса (ФК) ХСН и может достигать 25-40% у пациентов с IV ФК ХСН [255]. С другой стороны, наличие ФП является фактором риска развития ХСН и совместно с ХСН ухудшает качество жизни пациентов [48].

Однако, в большинстве случаев данные о динамике ЭхоКГ показателей, ФК ХСН получены на пациентах с артериальной гипертензией и коронарной

болезнью сердца, реже при кардиомиопатиях [94, 45, 95]. Работ, связанных с динамикой ХСН, в т.ч. у пациентов с ФП при приобретенных пороках немного [36, 170, 326]. В основном они описывают качество жизни и динамику ЭхоКГ показателей у оперированных пациентов в течение короткого периода до и после хирургического вмешательства [117]. А вот исследования по длительному динамическому наблюдению за пациентами с ФП на фоне приобретенных сердечных пороков единичны [295]. Поэтому интересной представляется оценка вклада перманентной ФП на проявления и течение ХСН у исследуемых с ХРБС в сравнении с пациентами с синусовым ритмом СР [162], поскольку основные исследования посвящены пациентам с ФП неклапанного генеза.

Важным моментом, который влияет не только на клинику ХРБС, но, возможно и на течение заболевания является наличие ЛГ. Последняя в настоящее время рассматривается как патофизиологическое расстройство, способное осложнять течение как сердечно-сосудистых, так и легочных заболеваний [299]. Общепринятым для ЛГ считается повышение среднего давления в легочной артерии от 25 мм рт.ст. и более, измеренное при катетеризации правых камер сердца. Верхней границей нормы считается уровень 20 мм рт.ст., а клиническое значение уровня давления в 21-24 мм рт.ст. до сих пор остается неясным [112].

Причиной развития ЛГ при застойной левожелудочковой сердечной недостаточности является повышение кровенаполнения легких в результате венозного застоя. Последний чаще всего обусловлен ИБС, артериальной гипертензией, реже кардиомиопатиями. Повышение сосудистого легочного сопротивления происходит вследствие увеличения вазомоторного тонуса легочной артерии и структурного ремоделирования легочных артерий. В основе развития ЛГ лежат механизмы, включающие сосудосуживающие рефлекссы из-за активации рецепторов растяжения [85]. Последние расположены в левом предсердии и в легочных венах. А также дисфункция эндотелия легочных артерий, которая приводит к вазоконстрикции и пролиферации сосудистых клеток. Поэтому такой гемодинамический вариант относится к посткапиллярной ЛГ. Хотя в ситуации с сохраненной ФВ и ХСН обсуждается и прекапиллярный

вариант ЛГ [301]. В ряде работ ЛГ рассматривается как важный прогностический маркер ХСН, однако, отмечается, что точная распространенность ЛГ остается неизвестной [300]. Неясны и факторы, вызывающие развитие тяжелой ЛГ с обструктивными изменениями легочных сосудов у отдельных пациентов.

Развивающаяся при клапанных пороках сердца ЛГ относится ко второй группе в классификации – ЛГ вследствие патологии левых камер сердца. И если у пациентов с ХСН атеросклеротического генеза частота ЛГ растет с увеличением ФК, достигая 60% у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией. То у больных с симптомным и тяжелым МС ЛГ может достигать 100%, а в случае симптомного АС - 65% [204]. И если взаимовлияние и зависимость ЛГ и ХСН друг от друга хорошо изучены для пациентов с гипертензией и ИБС [154, 203], то распространенностям и особенностям ЛГ при ХСН у больных с ХРБС посвящено немного работ [202]. Хотя показано, что прогрессирование ЛГ у пациентов с ревматическими пороками приводит к присоединению ХСН с явлениями застоя в обоих кругах кровообращения и ФП. А вот связи ЛГ со стажем заболевания не установлено [107]. Поэтому представляется важным оценка вклада ЛГ в особенности проявления ХРБС.

В докладе Секретариата ВОЗ подчеркивается, что вопросы профилактики, контроля и элиминации ХРБС все шире признаются государствами-членами в качестве важного аспекта своего развития [83]. Так в 2015 г. главы государств и правительств стран Африканского союза на своем двадцать пятом саммите одобрили Аддис-Абебское коммюнике о ликвидации ХРБС и ОРЛ в Африке. В этом коммюнике правительства Африканских стран рекомендуют рассмотреть ряд ключевых мероприятий [324]. В свою очередь глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 гг. призывает снизить на 25% уровни преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний к 2025 г. и обеспечить вторичную профилактику ОРЛ и ХРБС в рамках действий, предлагаемых для государств-членов. Важность проблемы ОРЛ и ХРБС на глобальном уровне подчеркивается определением в

мае 2017г. действий Секретариата ВОЗ по работе в этом направлении [83] и резолюцией по ОРЛ и ХРБС 71 ассамблеи 25.05.2018 г. [266].

Как и при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний при пороках и в т.ч. ХРБС необходима стратификация риска для определения предполагаемых исходов лечения пациентов и их сравнения с результатами операционной летальности, а также с отдаленными результатами вмешательств. Из-за недостатка рандомизированных исследований в этой области указанное сравнение служит логическим обоснованием для определения рекомендаций к хирургическим вмешательствам. По-хорошему, естественный исход порока необходимо оценивать, исходя из серий современных исследований с включением таких прогностических величин, как выраженность поражения клапана и ФВ ЛЖ [271, 343]. Также оценка естественного исхода должна учитывать сопутствующие заболевания [249, 315], особенно у пожилых людей. Для выявления группы пациентов, предполагаемая продолжительность жизни которых в большей степени зависит от сопутствующих заболеваний, чем от кардиологической патологии, может быть правильным применение повсеместно утвержденного индекса коморбидности Чарлсона [119] и более современных систем балльной оценки [175]. Но если для пациентов с ХСН неклапанной этиологии вопросы прогноза активно разрабатываются [108], то работ по оценке выживаемости пациентов с пороками МК [235, 316] и внезапной смерти при сердечных пороках [12] очень мало.

Для проведения оценки операционной летальности все чаще используют многовариантные балльные системы оценки риска. Например, система EuroSCORE удобна для пользователя и поэтому применяют более широко. Она применена у пациентов с патологическими изменениями клапанов [317]. Тем не менее, система EuroSCORE имеет тенденцию к переоценке операционной летальности у пациентов с высокой степенью риска [176, 310]. Другие системы оценки, которые были специально разработаны для клапанных заболеваний, менее широко применяют на практике, чем EuroSCORE, по крайней мере, в Европе [197, 286, 318]. Так применение системы оценки Общества торакальных

хирургов у пациентов с высокой степенью риска более надежно, чем использование EuroSCORE, хотя важно осознавать, что ни одна система оценки риска не совершенна. Указанные системы оценки устарели в свете текущего совершенствования хирургических методик и не учитывают результаты хирургических вмешательств в каждом отдельно взятом учреждении, т.е. проверку достоверности. И хотя подобные системы имеют ограничения, их использование приветствуется, так как это позволяет снизить вклад субъективных факторов в оценку соотношения риска и преимуществ планируемого вмешательства. А вот отдаленные результаты хирургических вмешательств на клапанах в основном зависят от стадии заболевания и осложнений, связанных с протезированием.

Таким образом, отсутствуют современные данные по прогнозу у пациентов с ХРБС, влиянию коморбидности, медикаментозной терапии и оперативной коррекции на выживаемость пациентов с ХРБС.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Обследовано 464 пациента с диагнозом ХРБС, установленном при госпитализации (рис.12). Из этих исследуемых выделено 260 пациентов с МС; 81 исследуемый с НМК; 103 с АС (у 20 из которых в последующем определен ДАК) и 20 с недостаточность аортального клапана (НАК). В группе 260 исследуемых с ХРБС выделялись пациенты с комбинированным митрально-аортальным стенозом – 69 пациентов. В группе пациентов только со стенозом АК (САК) (103 исследуемых), без формирования МС установку диагноза ХРБС можно считать ошибочной. Это были или пациенты с ДАК, или больные с формирующимся дегенеративным АС. Также большую группу (81 пациент) составили пациенты с НМК, но за десятилетний период наблюдения у этих исследуемых МС так и не сформировался и следует полагать, что генез НМК был у этих пациентов не ревматической этиологии. Из 260 пациентов с митральным стенозом комиссуротомия выполнена у 16 пациентов и у 67 протезирование митрального клапана. Из 260 исследуемых с МС на протяжении 10 лет наблюдения умерло 30 пациентов, причиной смерти врачами указывалась ХРБС.

Обоснование объема выборки

С учетом общей заболеваемости ХРБС населения в возрасте старше 18 лет в Рязанской области в 2005г. и 2006г. от 2386 до 2521 человек объем для репрезентативной выборки с доверительной вероятностью 95% (доверительный интервал 5%) составил от 331 до 333 исследуемых. Поскольку ряд пациентов могли отказаться от участия в исследовании или не полностью заполнить опросники, объем планируемой выборки был увеличен на 25%, т.е. минимальное количество планируемых к включению пациентов составило 414 - 416 человек. Госпитализация пациентов с подозрением на ХРБС с 2001г. в Рязанской области с целью обследования и уточнения диагноза осуществлялась в два учреждения области: ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер (ОККД) и

ГБУ РО Областная клиническая больница. Для обследования отбирались пациенты, госпитализированные в одно из этих учреждений - ГБУ РО ОККД с 2007г.

Дизайн исследования

Исследование проводилось как проспективное длительное исследование с периодом наблюдения 10 лет. Больные включались в исследование с учетом правил GCP (Good clinical practice, Качественной Клинической практики), после подписания информированного согласия, одобренного этическим комитетом; подписания согласия на обработку персональных данных (с 2011г.) и при соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения из исследования. Оценка пациентов проводилась ежегодно: или при плановой госпитализации, или исследуемый приглашался к врачу-исследователю для выполнения процедур амбулаторно.

Включение пациентов в исследование

Критерии включения: подписание информированного согласия; возраст - старше 18 лет.

Критерии не включения: декомпенсация ХСН на момент осмотра; ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года, не связанная с ХРБС. Тяжелые или неконтролируемые сопутствующие заболевания, в том числе печени и почек; неконтролируемые аутоиммунные ревматологические заболевания. Планируемое (известное) хирургическое вмешательство, не связанное с клапанной патологией. Хронический вирусный гепатит В или С, ВИЧ инфекция, сифилис. Хронические инфекционные заболевания, требующие частого приема антибактериальной или противовирусной терапии. Злокачественные новообразования, в том числе немеланомный рак кожи. Аутоиммунные ревматические заболевания и остеоартроз с поражением суставов нижних конечностей, не позволяющие за счет болевого синдрома или утренней скованности выполнять тест 6-минутной ходьбы. Известные психически

заболевания, тревожно-депрессивные расстройства, в том числе требующие медикаментозной или психотерапевтической коррекции. Сопутствующие заболевания, существенно влияющие на результаты заполнения пациентами опросников в исследовании. Прием лекарственных препаратов, существенно влияющих на эффективность и метаболизм лекарственных средств для лечения ХСН.

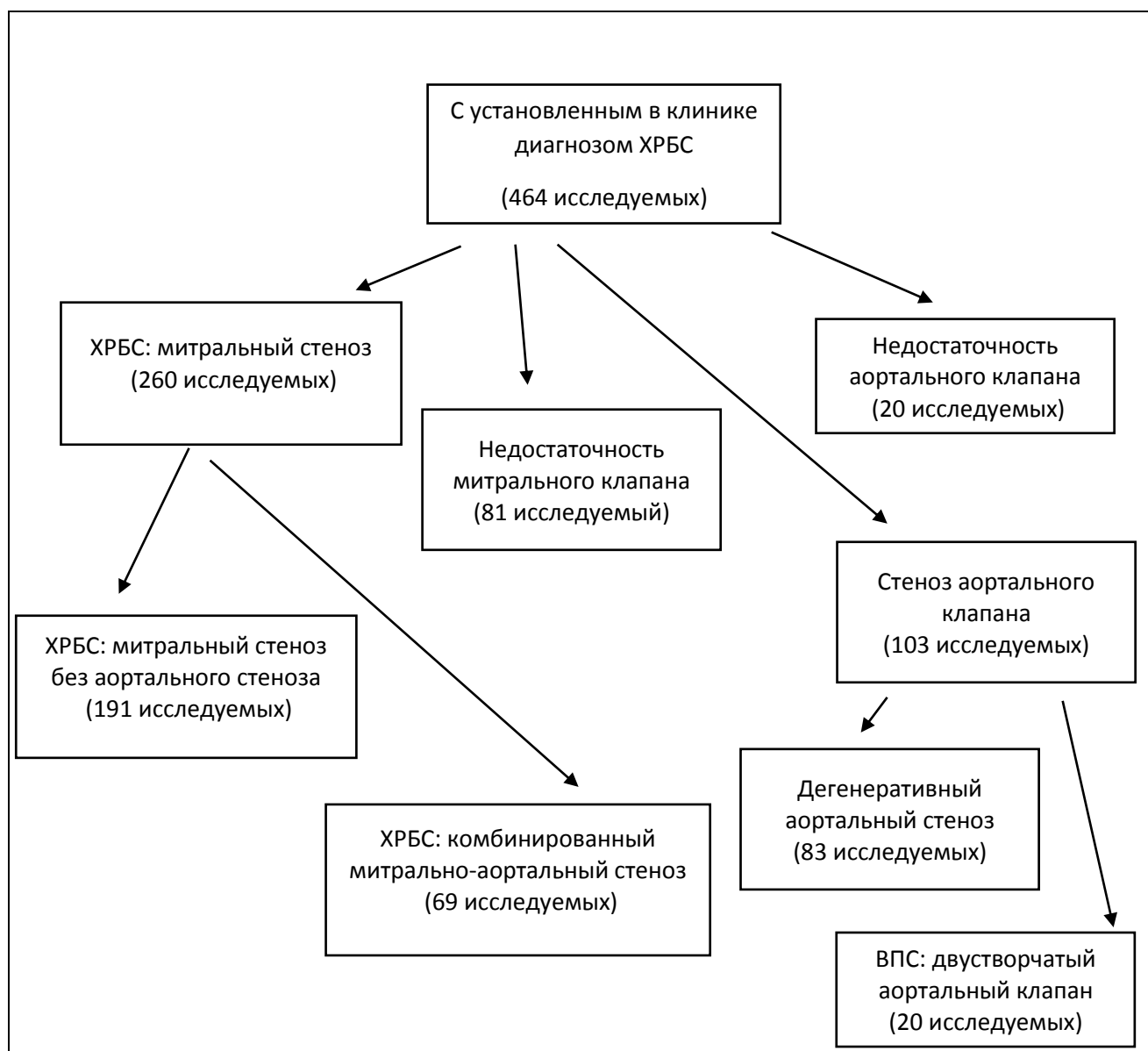


Рисунок 12 - Структура исследуемых пациентов

Методы исследования

Измерение АД, ЧСС, роста, массы тела проводилось с помощью стандартного поверенного оборудования. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), площадь поверхности тела (ППТ) ($0,0235 * m^{0,51456} * \text{рост}^{0,42246}$). В данном исследовании для измерения АД использовались механические тонометры. Измерение АД проводилось в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с АГ [39]. Рост и вес измерялись на откалиброванных ростомере и медицинских весах по стандартной методике (оборудование поверялось ежегодно). Пациент был без обуви и в легкой одежде. Окружность талии (ОТ), бедер (ОБ), шеи измерялась с помощью откалиброванной сантиметровой ленты по стандартной методике в положении стоя.

Тест 6-минутной ходьбы использовался для объективизации ФК ХСН, выполнявшийся по стандартной методике в размеченном коридоре [336]. Перед началом теста и по его окончании измерялось АД, контроль ЭКГ осуществлялся с помощью ХМЭКГ.

Были проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови (с оценкой эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ)); общий анализ мочи (с оценкой белка мочи); биохимия: общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза, билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), антистрептолизин-О (ASL-O); мочевая кислота, СРБ (количественным методом). Выполнение лабораторных анализов проводилось в лаборатории ГБУ РО ОККД, имеющей сертификат ФСВОК. Обработка биообразцов выполнялась на стандартизированном оборудовании, проходящем поверку. Повышенным считался уровень общего холестерина более 5 ммоль/л, ЛПНП > 2,5 ммоль/л, ЛПВП > 1,1 ммоль/л, СРБ > 5 мг/мл, глюкоза > 5 ммоль/л. Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилась по формуле СКД EPI ($СКФ = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88.4) - 1,154 \times (\text{возраст, годы}) - 0,203$; для женщин результат умножают на 0,742). Сниженным считался уровень СКФ менее

60 мл/мин. Липидный спектр оценивали по стандартной методике на оборудовании Abbott Architect c8000, использовали диагностические наборы фирмы Abbott Diagnostic (США).

Генотипирование по полиморфным маркерам TNF- α G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, Thr174Met, Met235Thr, A1166C, Gly49Ser, Gly389Arg, A392A, Asp299Gly выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС" (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови у 128 пациентов с ХРБС. Исследование проводилось на базе Центральной Научно-Исследовательской Лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Для инструментального обследования использовались: Электрокардиограф CARDIOVIT AT-2, Shiller; запись регистрировалась в покое, после 5 мин отдыха, лежа на спине в 12 стандартных отведениях по стандартной методике и использовалась для сравнения при выполнении ХМЭКГ.

ЭхоКГ: трансторакальная ЭхоКГ выполнялась в покое, по стандартной методике одним специалистом. Первоначально на аппарате ACUSON Cypress (Siemens Medical Solutions USA, inc., США), в последующем на аппарате Philips Affinity 50 с оценкой линейных размеров сердца и градиентов давления на клапанах сердца, а также патологических потоков в полостях [306]. Определялись конечный диастолический размер и объем (КДР и КДО $7 \cdot \text{КДР}^3 / (2,4 + \text{КДР})$) ЛЖ; конечный систолический размер и объем (КСР и КСО $(7 \cdot \text{КСР}^3 / (2,4 + \text{КСР}))$ ЛЖ, размер аорты (Ао), ЛП, ПП, передне-задний размер (ПЗР) ПЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ); рассчитывалась SМо, ФВ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ); определялось давление на ТК, АК, в ЛА.

ХМЭКГ регистрировалось с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р» и кардиорегистратора «Кардиотехника-04-АД-3» компании «Инкарт». Анализировались показатели ЭКГ высокого разрешения, выполнялось суточное мониторирование АД. Обработка данных проводилась в программе KTRresult 2. Оценивался интеграл движения (ИД), отражающий

активность пациента во время ХМЭКГ, дневная (ЧССд) и ночная (ЧССн) ЧСС, циркадный индекс (ЦИ), систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) АД.

Для выявления СОАС использовался кардиореспираторный монитор на аппарате «Кардиотехника-04-3Р». Выполнялась оценка храпа, спирограммы, реопневмограммы и оксиметрии, что позволило выделять центральный и обструктивный вариант апноэ. СОАС определялся по стандартным критериям, степенью тяжести СОАС являлась частота апноэ и гипопноэ в час – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). У пациентов проводилась оценка наиболее распространенных факторов риска СОАС, наличия храпа (путем опроса), оценка шкалы сонливости Эпфорта.

ФВД дыхания изучалась на спирометре Spirolab II (MIR Medical, Италия). Обследование проводилось в утренние часы, натощак, сидя, после 15-20 минутного отдыха по стандартной методике [80] с оценкой следующих показателей: ЖЕЛ, резервного объема вдоха (Ровд), резервного объема выдоха (Ровыд), емкости вдоха (ЕВ), ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПОС, максимальная объемная скорость (МОС) 25-75%, максимальная вентиляция легких (МВЛ).

Эндотелиальная функция: оценка ЭД проводилась с помощью компьютерного фотоплетизмографа (на аппарате «АнгиоСкан01») по стандартной методике в утренние часы, натощак, без курения и приема кофе перед процедурой. Тест проводился в тихом помещении с температурой комфорта, кисти рук с установленными датчиками располагались на уровне сердца. При окклюзионной пробе с указательного пальца правой руки проводилась регистрация канала 1, на которой проводилась окклюзия [71]. С указательного пальца левой руки регистрировался канал 2, представляя из себя контрольный сигнал. Также выполнялся контурный анализ с расчетом индекса увеличения (аугментации) и возраста сосудистой системы, расчет которого основан на возрастном индексе. Индекс аугментации (AIp75) рассчитывался как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженный в процентах от пульсового давления и приводился к частоте пульса в 75 ударов в минуту. Динамика ЭД оценивалась за 5 лет с 2013г. Выполнялось

ультразвуковое исследование сосудов шеи на аппарате «ACUSON Cypress» с оценкой толщины комплекса интима/медиа и наличия атеросклеротических бляшек.

Запись показателей ВСР проводилась по ХМЭКГ с анализом во временной области и в частотной области (спектральный анализ). Длительность записи у всех исследуемых была одинаковой и сокращалась до 24 часов. Для изучения временной области проводилась оценка длительностей интервалов NN (RR) ЭКГ с использованием: SDNN за весь рассматриваемый период, мс; стандартное отклонение величин усреднённых интервалов NN (SDANN), полученных за все 5-минутные участки, на которые поделён период регистрации, мс; среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам (SDNNind), на которые поделён период наблюдения, мс. Для оценки разностей длительностей интервалов NN изучались: количество пар последовательных интервалов NN (NN50), различающихся более, чем на 50 мс, полученное за весь период записи, мс; процент NN50 (pNN50) от общего количества последовательных пар интервалов NN, %; квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (rMSSD), мс [213]. В частотной области оценивались LF с мощностью спектра в полосе от 0,04Гц - 0,15Гц; ультранизкочастотный компонент с мощностью спектра в полосе ниже 0,04Гц, HF с мощностью спектра в полосе от 0,15Гц - 0,40Гц.

Выявление вегетативной нейропатии проводилось с помощью батареи тестов Ивинга: проба с глубоким дыханием с оценкой длительности кардиоинтервала RR (К.ГД); проба Вальсальвы с оценкой коэффициента Вальсальвы (К.В.); активная ортостатическая проба (АОП) с оценкой соотношения интервалов RR на 30 и 15 ударе (К.30:15) и АДс (АОП (АДс)) и кистевая изометрическая нагрузка с оценкой АДд (КИН (АДд)). ЭКГ во время проб фиксировалось на кардиореспираторном мониторе «Кардиотехника-04-3Р (М)». Исследование проводилось в утренние часы, натощак, после 15 мин отдыха лежа. По результатам этих кардиоваскулярных (вегетативных) тестов пациенты

разделялись на три группы: нормальное значение теста, пограничное и патологическое значение теста.

Для оценки качества жизни использовался наиболее часто применяемый общий опросник SF-36 v.1 (Short Form Medical Outcomes Study), оценивающий качество жизни за последние 4 недели с обработкой баллов по 8 шкалам, состоящим из 36 пунктов. Шкалы: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH) формируют два суммарных измерения: физический компонент здоровья (ФКЗ) и психический компонент здоровья (ПКЗ). [77]. Опросник валидирован Межнациональным центром исследования качества жизни г. Санкт-Петербург. Чем выше значения показателя по выбранной шкале от 0 до 100, тем лучше оценка по выбранной шкале [33].

Помимо SF-36 был применен специфический опросник для кардиомиопатии - KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) с оценкой шести показателей (доменов): физические ограничения (ФО); симптомы (Сим); стабильность симптоматики (СтС); социальные ограничения (СО); способность к самопомощи (СпС); качество жизни (КЖ). И двух суммарных показателей: функциональный статус (ФС) объединяющий домены физических ограничений и симптомов (не включая стабильности симптомов), и суммарный клинический показатель (СКП), который вычисляется с учетом ФС и доменов качества жизни и социального ограничения. Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100, чем ниже показатель домена, тем хуже оцениваемый показатель [174].

Учитывая, что основным проявлением стенозов клапанов сердца является ХСН третьим выбранным опросником стал специфический для ХСН MNFLQ (Minnesota questionnaire for the quality of life of patients with CHF). Опросник состоит из 21 пункта, которые оценивают ограничения в физической активности, социально-экономической и психологической сферах. Результаты оцениваются от отсутствия расстройств или ограничений (0 баллов) до максимальной выраженности (105 баллов).

Также был использован опросник EuroQoI Group - EQ-5D, состоящий из 2-х частей: пяти разделов, позволяющих описывать проблемы связанные с возможностью перемещения в пространстве; ухода за собой, выполнения привычной повседневной деятельности, оценки возможности обследуемого в выполнении работы, в том числе по дому, на учебе, в его участии в делах семьи, проведении досуга; определением наличия боли или дискомфорта, а также отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне [150, 178]. В каждом разделе оценка проводится по 3-м уровням в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 - нет нарушений; 2 - есть умеренные нарушения, 3 - есть выраженные нарушения. Выраженность нарушений по уровню 1,2 или 3 оценивается пациентом по 5 шкалам с получением профиля, из которого получается 245 возможных состояний здоровья, определяющие взвешенный коэффициент – индекс здоровья. Вторая часть опросника - это визуальная аналоговая шкала (ВАШ) - «термометр здоровья», представляющий собой 20 см градуированную линейку, где «0» означает самое плохое, а «100» - самое хорошее состояние здоровья, определяющий количественное значение состояния здоровья [4].

В оценке тревоги и депрессии применялись три опросника (шкалы): оценки тревоги и депрессии:

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): 0-7 норма; 8-10 баллов «субклинически выраженная тревога / депрессия»; 11 баллов и более - «клинически выраженная тревога / депрессия» [355].

Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D): 0-17 баллов – норма; 18-26 баллов – легкая депрессия; 27-30 баллов – депрессия средней тяжести; 31 балл и выше – тяжелая депрессия [153].

Шкала тревоги Спилбергера (STAI) с оценкой тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 - 44 балла - умеренная; 45 и более - высокая [297] с оценкой реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ). ЛТ отражает предрасположенность личности к тревоге и предполагает наличие тенденции воспринимать многие ситуации как угрожающие. ЛТ активизируется при

восприятию определенных стимулов, которые расцениваются как опасные для самооценки и самоуважения. РТ (или ситуативная тревожность) характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, озабоченностью, нервозностью и беспокойством. РТ возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разной по интенсивности и динамичности во времени.

Дополнительно изучалась выраженности одышки с использованием ВАШ одышки в 100 мм, на которой, после проведения инструктажа по заполнению, пациент отмечал интенсивность одышки от 0 до 100.

Для оценки приверженности исследуемых к лечению применялся тест Мориски-Грина, который включал 4 вопроса (MMAS-4) [267]. Каждый вопрос предлагает положительный или отрицательный ответ, последний оценивается в 1 балл. Приверженными к терапии считаются пациенты, набравшие 4 балла; недостаточно приверженными - 3 балла; не приверженными к лечению, набравшие - 1-2 балла. В связи с тем, что отбор пациентов с ХРБС начат с 2007г., а активная апробация нового MMAS-8 проводилась в 2012-2015гг., было решено использовать MMAS-4.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. Внесенные данные проверялись, ошибки исправлялись перед началом статистической обработки. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывалось: M (среднее); SD (стандартное отклонение) для отражения вариабельности в наборе данных; SEM (стандартная ошибка среднего) - для отображения точности выборочного среднего; ДИ (95% доверительный интервал для среднего), p (достигнутый уровень значимости). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Динамика показателей оценивалась по t-критерию для парных

выборок. Для множественных сравнений применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Равенство дисперсий в группах проверялось с помощью критерия Ливиня. В случае отсутствия нормального распределения определялись Me (медиана) и 25-ый, 75-ый квартиль (Me [Q1;Q3]) и применялись U-критерия Манна-Уитни и критерий Краскала-Уоллиса. Корреляция оценивалась по Пирсону и Спирмену. Качественные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 . Проводился множественный линейный регрессионный с оценкой регрессионного коэффициента - B, коэффициента детерминации – R^2 и логистический анализ с определением отношения шансов (ОШ). Оценка дожития исследуемых рассчитывалась по Каплан-Мейер (с оценкой критерия Tarone-Ware, Бреслоу, логрангового критерия) и модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой критерия Вальда и отношения рисков (ОР). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО ПОРОКА

3.1. Особенности современной клинической картины, динамика ХСН, ЭхоКГ, ЭКГ высокого разрешения, лабораторных показателей у пациентов с ХРБС

Изучении анамнеза показало, что порок сердца в детском и подростковом возрасте выявлялся менее чем у половины исследуемых с ХРБС (МС) - 40,0% пациента. У этих пациентов клиника ОРЛ имела место только в 35,8%; у 8,1% четких данных за ОРЛ не было, а отмечался только шум в сердце, позволивший выявить порок сердца. В 10,4% случаев порок сердца выявлен в возрасте 19-26 лет: у 5,15% человек была клиника ОРЛ, у 0,77% порок сформировался (был связан врачами) после рожистого воспаления и у 2 пациенток выявлен шум в сердце во время беременности. У 50,4% исследуемых в анамнезе не удалось выявить клинику ОРЛ, диагноз ХРБС был установлен в среднем в возрасте $47,26 \pm 1,5$ (SEM) года.

Причиной обращения этих пациентов к врачу в большинстве случаев (70,4%) была клиника ХСН: одышка при физической нагрузке, слабость. Реже нарушения ритма сердца в виде ФП – 9,2%, боли в области сердца – 7,3%, повышение АД - 5,4% и обмороки - 3,5% пациентов. И только у 1,5% пациентов шум в сердце, аускультативно выявленный во время диспансерных осмотров, привел к выполнению ЭхоКГ (рис. 13).

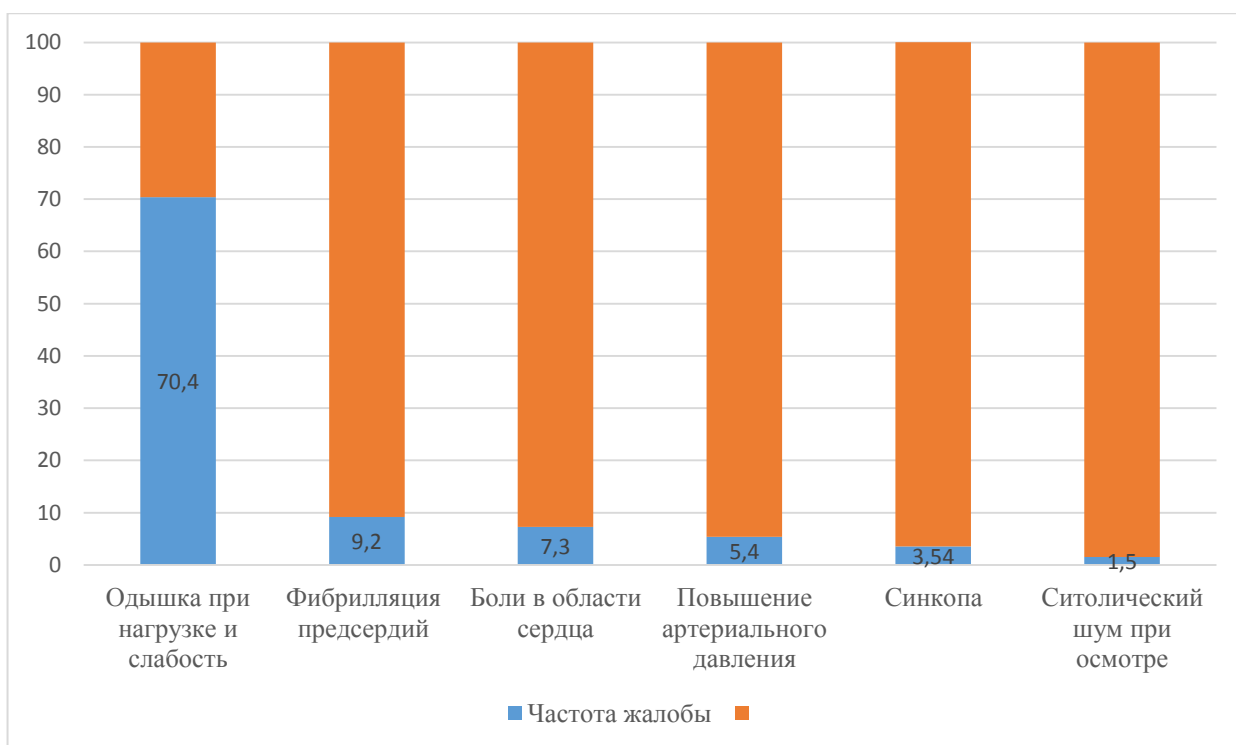


Рисунок 13 - Структура причин обращения к врачу пациентов с ХРБС

Наиболее частыми жалобами пациентов с ХРБС являются: одышка 71,2%, сердцебиение 60,4%, кардиалгия 57,3%, перебои в работе сердца 58,5%, головные боли 57,3%, головокружение 52,7%, за грудиная боль 15,8% (рис. 14), сохранявшиеся без значимой динамики и в конце исследования.

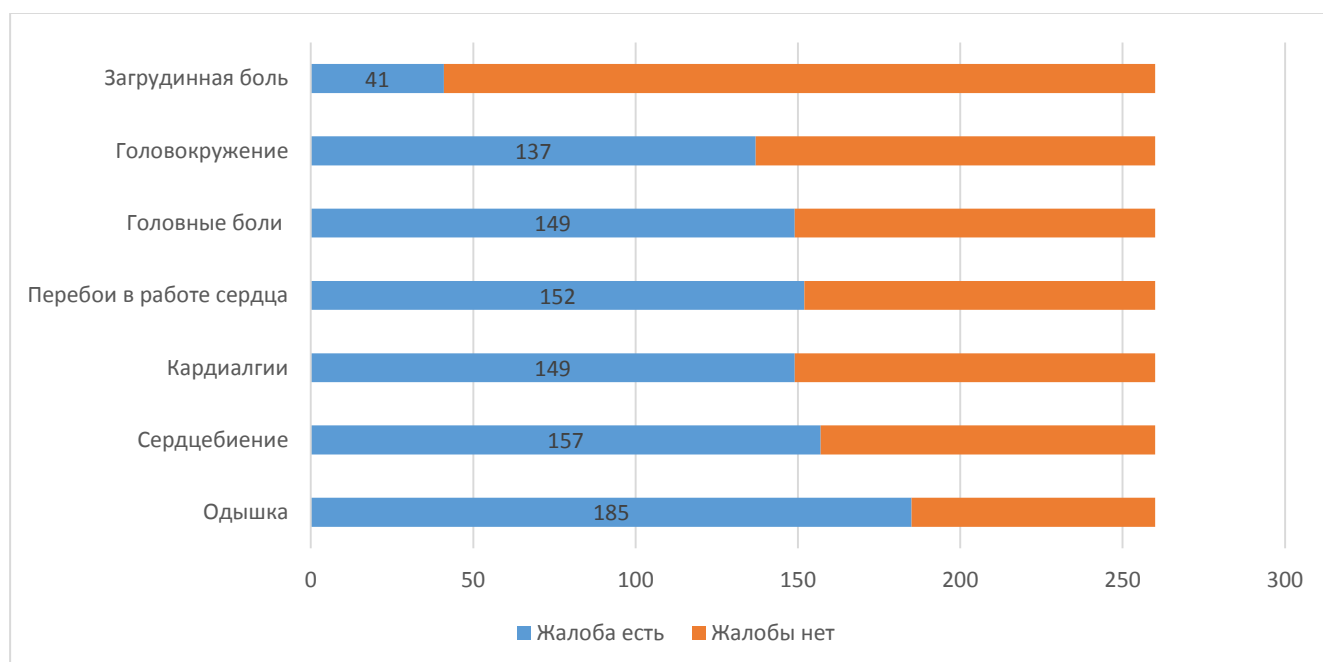


Рисунок 14 - Структура жалоб исследуемых с ХРБС, имеющих МС

При объективном осмотре, помимо шумов в сердце, никаких объективных особенностей у пациентов с ХРБС не было. Частота выявления отеков составила 32,3%, пальпаторное увеличение печени было у 22,3% исследуемых; аускультативная картина застойной крепитации или влажных хрипов в нижних отделах была только у 3,5% больных.

Дополнительно проводилась оценка АД с помощью СМАД, показатели АД были в пределах нормы: АДс днем – 123,47 (124,41;125,53) мм рт.ст.; АДд днем – 70,15 (68,72;71,7) мм рт.ст.; АДс ночью – 112,44 (109,99;112,00) мм рт.ст.; АДд ночью – 61,41 (59,25;63,58) мм рт.ст. Величина утреннего подъема АДс составила 43,03 (38,78;47,27) мм рт.ст.; АДд 36,26 (32,45;40,08) мм рт.ст.; скорость утреннего подъема АДс 24,12 (20,46; 27,77) мм рт.ст.; АДд 19,35 (15,76;22,95).

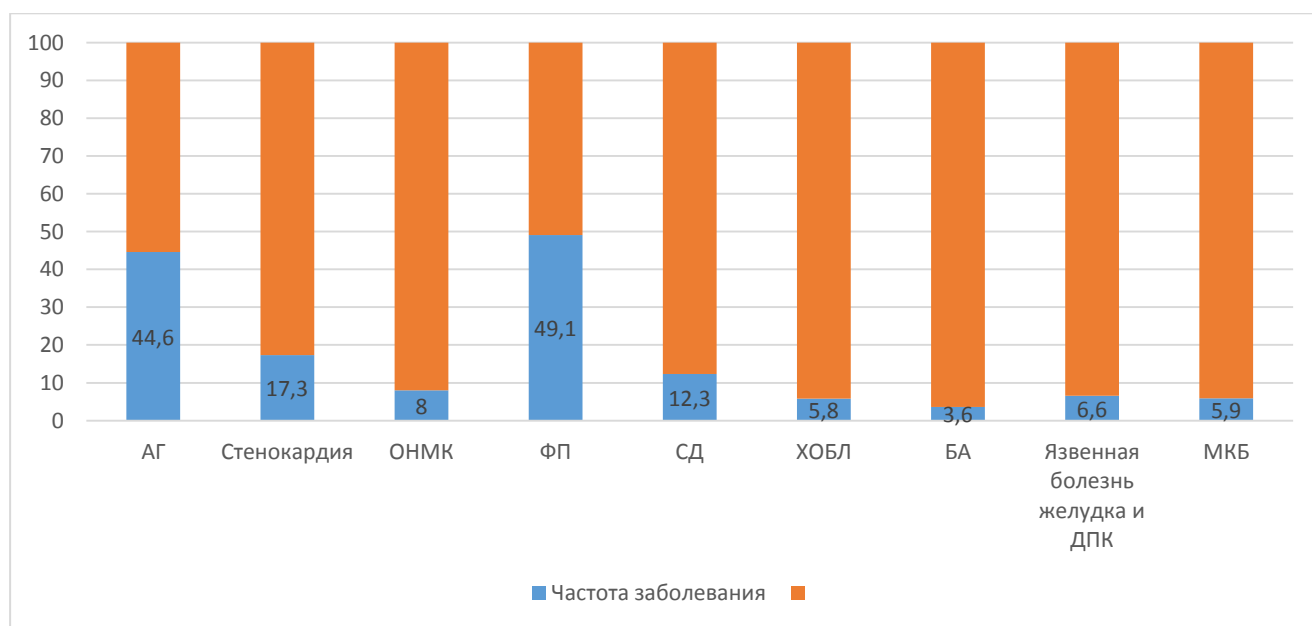


Рисунок 15 - Исходная структура сопутствующих заболеваний у исследуемых с ХРБС

Распространенность сопутствующих заболеваний представлена на рисунке 15 и рисунке 16. Исходно у включенных пациентов ИМ не было, частота инфекционного эндокардита составила 0,77%. За десятилетний период наблюдения при невыраженном нарастании частоты АГ, стенокардии напряжения (СН), зарегистрированной ФП и естественном увеличении с возрастом случаем

СД II типа, отмечалось увеличение в два раза частоты острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

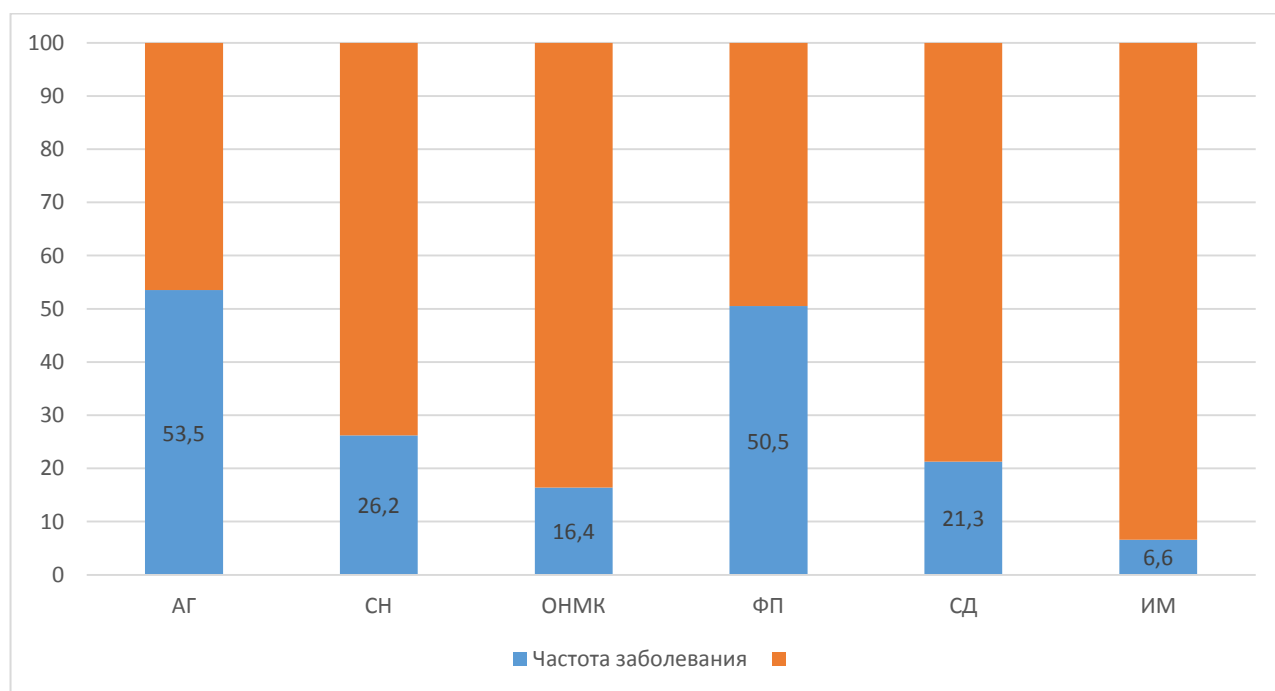


Рисунок 16 - Структура сопутствующих заболеваний у исследуемых с ХРБС в конце наблюдения

Результаты теста 6-минутной ходьбы у исследуемых с митральным стенозом: исходно дистанция была $352,06 \pm 8,85$ (SEM) метра и снижалась за 10 лет до $300,94 \pm 7,42$ (SEM) метра, т.е. уменьшалась на 51,11 (36,18;66,04) метра, $p=0,001$. У пациентов с МС, которые не подверглись хирургическому вмешательству, исходно была $344,98 \pm 12,67$ (SEM) метра и снижалась за 10 лет до $288,99 \pm 10,27$ (SEM) метра, т.е. уменьшалась на 55,99 (41,70;70,27) метра, $p=0,001$. Частота ФК ХСН у этих пациентов исходно составила: 16,0% I ФК; 53,3% II ФК; 30,7% III ФК; 0,0% IV ФК. Через 10 лет 15,9% I ФК; 47,1% II ФК; 32,8% III ФК; 4,2% IV ФК. Оперированные пациенты, с протезированными клапанами проходили исходно $361,32 \pm 11,96$ (SEM) метра и снижалась за 10 лет до $316,58 \pm 10,33$ (SEM) метра, т.е. уменьшалась на 44,74 (15,19;74,29) метра, $p=0,004$. Для объективизации одного из основных симптомов ХСН – одышки, которая влияет на качество жизни пациентов, была использована ВАШ одышки. Разницы

исходно между ФК ХСН не было ($p=0,081$): I ФК - 47,58 (40,77;54,40) мм; II ФК - 49,41 (45,88;52,93) мм; IIIФК - 50,23 (46,93;53,53) мм; IVФК - 46,50 (40,69;52,31). При этом статистически значимой разницы в динамике по показателю ВАШ одышки не получено ($p=0,131$), хотя за 10 лет шкала ВАШ увеличивалась с $49,08 \pm 2,12$ (SEM) мм до $53,22 \pm 2,27$ (SEM) мм.

Таблица 3 - Динамика ЭхоКГ показателей за 10 лет

Показатели ЭхоКГ	Исходно M \pm SD	Через 10 лет M \pm SD	Разница показателей M (95% ДИ)	p
Ао, см	3,28 \pm 0,46	3,40 \pm 0,44	-0,11 (-0,16;-0,06)	0,002
ЛП, см	4,91 \pm 0,88	5,15 \pm 0,92	-0,24 (-0,34;-0,15)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,59 \pm 0,77	5,49 \pm 0,75	0,10 (-0,03;0,17)	0,010
КСР ЛЖ, см	3,70 \pm 0,69	3,73 \pm 0,70	-0,03 (-0,10;0,05)	0,489
ФВ, %	61,70 \pm 7,08	59,73 \pm 10,23	1,96 (0,59;3,33)	0,049
ТМЖП, см	1,06 \pm 0,21	1,30 \pm 0,57	-0,24 (-0,52;0,04)	0,245
ТЗСЛЖ, см	1,03 \pm 0,20	1,27 \pm 0,46	-0,24 (-0,51;0,03)	0,216
ПЗР ПЖ, см	2,73 \pm 0,37	2,82 \pm 0,54	-0,10 (-0,2;0,01)	0,200
ПП, см	4,88 \pm 1,03	5,32 \pm 1,04	-0,44 (-0,82;-0,06)	0,024
SMo, см ²	1,87 \pm 0,67	1,52 \pm 0,45	0,36 (0,22;0,50)	0,001
Давление на ТК, мм рт.ст.	33,50 \pm 8,85	38,13 \pm 17,08	-4,64 (-7,50;-1,77)	0,028
МК регург., ст.	2,27 \pm 0,62	2,30 \pm 0,67	-0,03 (-0,13;0,06)	0,622
АК регург., ст.	2,18 \pm 0,63	2,26 \pm 0,63	-0,08 (-0,18;0,01)	0,242
ТК регург., ст.	1,87 \pm 0,75	2,18 \pm 0,85	-0,31 (-0,42;-0,20)	0,001

Результаты динамики ЭхоКГ за 10 лет представлены в таблице 3, однако, поскольку вмешательство на клапанах должно влиять на размеры полостей сердца, данные приведены для исследуемых, которым вмешательство на клапанах не проводилось. Значимое увеличение полостей получено для: ЛП на 0,24

(0,34;0,15) см; КДР на 0,096 (0,02;0,17) см; ПП на 0,44 (0,82;0,06) см. Нарастал градиент давления на клапанах: на ТК на 4,64 (7,50;1,77) mmHg; на АК на 13,13 (18,65;7,62) mmHg. За 10 лет наблюдения SMO суживалось на 0,36 (0,22;0,50) см². Частота регургитации (регург.) на клапанах в динамике исходно (через 10 лет) у исследуемых с ХРБС была следующей: на МК (χ^2 -11,299, p=0,126): нет регург. – 3,2% (4,0%); регург. 1 ст. – 7,2% (9,3%); регург. 2 ст. – 48,7% (47,4%); регург. 3 ст. – 37,0% (35,3%); регург. 4 ст. – 4,1% (4,0%). На АК (χ^2 -4,181, p=0,759): нет регург. – 21,3% (16,7%); регург. 1 ст. – 13,1% (11,48%); регург. 2 ст. – 37,6% (40,0%); регург. 3 ст. – 27,6% (31,4%); регург. 4 ст. – 0,5% (0,7%). На ТК (χ^2 -16,420, p=0,037): нет регург. – 14,5% (6,0%); регург. 1 ст. – 19,5% (19,3%); регург. 2 ст. – 41,6% (39,4%); регург. 3 ст. – 21,2% (28,0%); регург. 4 ст. – 3,2% (7,3%). На ЛК (χ^2 -0,836, p=0,841): нет регург. – 90,0% (92,7%); регург. 1 ст. – 6,8% (4,7%); регург. 2 ст. – 3,2% (2,7%).

Таблица 4 - Динамика показателей ЭКГ высокого разрешения

Показатели ЭКГ	Исходно M±SD	Через 10 лет M±SD	Разница показателей M (95% ДИ)	p
TO, %	-1,10±1,67	-1,05±1,02	-0,50 (-0,89;0,79)	0,892
TS ms/RR	4,90±4,96	6,68±4,73	-1,78 (-2,71;-0,84)	0,003
TotQRSF, мс	88,13±11,35	89,46±16,14	-1,33 (-3,54;0,89)	0,237
RMS40, мкВ	47,81±27,37	37,96±21,49	9,85 (5,72;13,98)	0,001
LAS40, мс	29,89±9,26	32,72±14,76	-2,83 (-5,01;-0,65)	0,012
PTotal	123,32±12,60	124,05±14,67	-0,73 (-4,53;3,08)	0,702
RMS20, мкВ	4,13±1,08	3,82±1,11	0,30 (-0,04;0,64)	0,081
QTc, мс	411,37±29,70	409,71±38,15	1,65 (-5,52;8,82)	0,648
QTd	17,02±12,73	21,77±15,96	-4,74 (-8,06;-1,43)	0,005
QTp, мс	85,31±14,32	83,08±8,71	2,22 (-0,93;5,38)	0,165
MTWAm, мкВ	34,21±65,34	20,00±17,40	14,21 (-15,56;43,98)	0,334

Сравнение показателей ЭКГ высокого разрешения (табл. 4) за 10 лет наблюдения показало по ТСР: отсутствие значимых изменений по ТО (на -0,05% (-0,89;0,79), $p=0,892$) и значимое нарастание TS (на 1,78 ms/RR (2,71;0,84), $p=0,003$). По ППЖ в течение 10 лет происходило нарастание TotQRSF на 1,33 мс (-3,54;0,89); LAS40 на 2,83 (-5,01;-0,65) мс и снижение RMS40 на 9,85 (13,98;4,74) мкВ, но значимость получена для двух последних показателей.

По ППП происходило снижение RMS20 (на 0,30 (-0,04;0,64), $p=0,081$) и практически отсутствие динамики по PTotal (разница 0,72 (-4,53;3,08), $p=0,702$). По интервалу QT хотя и было снижение показателей за 10 летний период по QTc (на 1,65 мс (-5,52;8,82), $p=0,648$) и QTp (на 2,22 мс (-0,93;5,38), $p=0,165$), но значимость получена только для увеличения QTd на 4,74 (-8,06;-1,43), $p=0,005$. Имело место и снижение MTWAm на (14,21 мкВ (-15,56;43,98), $p=0,334$), однако не достигало клинической значимости.

Что касается лабораторных показателей, то изменения общего анализа крови хотя и менялись значимо (табл. 5), но оставались в пределах нормальных значений, за исключением СОЭ. Увеличение эритроцитов на 0,17 (0,09;0,27) и лейкоцитов на 0,80 (0,44;1,16), СОЭ на 4,78 (3,41;6,14) и снижение гемоглобина на 4,78 (2,12;7,44) г/л. Хотя уровень СОЭ повышался, показатель СРБ значимо снижался на 1,43 (0,46;2,39). И данных за активный воспалительный процесс у пациентов не было. Уровень лимфоцитов также снижался, но немного не достигал значимости ($p=0,059$) 1,39 (-0,05;2,83)%. Повышение уровня ASL-O ни у кого из пациентов не выявлено. По большинству общетерапевтических биохимических показателей значения хотя и изменялись, но сохранялись в пределах нормальных значений: нарастал уровень глюкозы на 0,24 (0,01;0,46); креатинина на 16,61 (13,14;20,08); билирубина на 1,94 (1,00;2,88) и снижение СКФ на 14,72 (11,67;17,77); общего холестерина на 0,30 (0,10;0,50) и ЛПНП на 0,36 (0,13;0,59). Показатели ЛПНП, учитывая отсутствие ИБС, у больных находились в пределах нормальных значений (без учета пациентов с ИМ). Исследуемые не получали терапию статинами или другими гиполипидемическими препаратами, а также не придерживались какой-либо гиполипидемической диеты.

Таблица 5 - Динамика лабораторных показателей

Лабораторные показатели	Исходно ХРБС М±SD	Через 10 лет М±SD	Разница в показателях М (95% ДИ)	р
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,42±0,43	4,59±0,55	-0,18 (-0,27;-0,09)	0,001
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	6,32±1,47	7,12±2,66	-0,80 (-1,16;-0,44)	0,001
Гемоглобин, г/л	141,47±17,39	136,69±16,38	4,78 (2,12;7,44)	0,001
Лимфоциты, %	28,39±8,33	27,00±9,03	1,39 (-0,05;2,83)	0,059
СОЭ, мм/ч	12,07±7,77	16,84±10,99	-4,78 (-6,14;-3,41)	0,001
Глюкоза, мм/л	5,52±1,43	5,76±1,21	-0,24 (-0,46;-0,01)	0,040
СРБ, мкм/л	4,11±3,78	2,69±4,45	1,43 (0,46;2,39)	0,004
Креатинин, мкм/л	81,25±21,06	97,86±26,44	-16,61 (-20,08;-13,14)	0,001
СКФ, ml/min/1.73m ²	76,89±18,82	62,18±22,29	14,72 (11,67;17,77)	0,001
Билирубин, мкм/л	10,39±5,55	12,33±7,40	-1,94 (-2,88;-1,00)	0,001
АСТ, Е/л	24,5±8,36	25,1±7,51	-0,55 (-1,98;0,88)	0,449
АЛТ, Е/л	21,24±7,85	23,06±9,24	-1,82 (-3,34;-0,30)	0,020
ОХ, мм/л	5,24±1,13	4,94±1,41	0,30 (0,10;0,50)	0,003
ЛПВП, мм/л	1,70±0,28	1,78±0,18	-0,08 (-0,46;0,30)	0,638
ЛПНП, мм/л	2,80±0,74	2,44±0,63	0,36 (0,13;0,59)	0,005
ТГ, мм/л	1,42±0,58	1,42±0,69	-0,002 (-0,19;0,18)	0,978

Влияние SMo на показатели исследуемых с ХРБС. Поскольку все последние редакции Европейских рекомендаций по КБС определяют основным критерием для хирургической коррекции диаметр SMo менее 1,5 см² пациенты с ХРБС были поделены на две группы для изучения различий в показателях. При сравнении групп по показателям ЭхоКГ (табл. 6) в зависимости от SMo ожидаемо

оказались увеличены полости: ЛП ($B=0,625$ (0,507;0,744), $p=0,001$; $R^2=0,13$); ПП ($B=0,540$ (0,228;0,18520, $p=0,001$; $R^2=0,058$); ПЖ ($B=0,173$ (0,079;0,267), $p=0,001$; $R^2=0,037$) и градиент давления на ТК ($B=6,39$ (4,26;8,53), $p=0,001$; $R^2=0,062$).

Таблица 6 - Показатели ЭхоКГ при ХРБС в зависимости от SMo

Показатели ЭхоКГ	ХРБС SMo>1,5см ² М (95% ДИ)	ХРБС SMo<1,5см ² М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,24 (3,21;3,28)	3,23 (3,18;3,27)	0,611
ЛП, см	4,76 (4,69;4,83)	5,39 (5,28;5,49)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,45 (5,39;5,52)	5,45 (5,37;5,52)	0,916
КДО, мл	500,64 (480,62;520,65)	501,29 (481,70;520,88)	0,966
КСР ЛЖ, см	3,57 (3,52;3,63)	3,68 (3,61;3,75)	0,016
КСО, мл	147,05 (139,41;154,69)	155,38 (146,51;164,25)	0,184
ФВ, %	63,03 (62,48;63,57)	61,31 (60,52;62,10)	0,001
ТМЖП, см	1,06 (1,04;1,08)	1,06 (1,03;1,10)	0,845
ТЗСЛЖ, см	1,01 (0,99;1,04)	1,05 (1,02;1,08)	0,076
ПЗР ПЖ, см	2,71 (2,65;2,76)	2,88 (2,80;2,96)	0,001
ПП, см	4,77 (4,57;4,97)	5,31 (5,06;5,55)	0,001
SMo, см ²	1,98 (1,94;2,01)	1,18 (1,16;1,20)	0,001
Давление на ТК, мм рт.ст.	33,61 (32,43;34,79)	40,00 (38,11;41,89)	0,001
МК регург., ст.	2,43 (2,37;2,49)	2,42 (2,35;2,49)	0,800
АК регург., ст.	2,03 (1,97;2,10)	2,16 (2,06;2,26)	0,030
ТК регург., ст.	1,89 (1,82;1,96)	2,28 (2,19;2,38)	0,001
ММЛЖ, г	270,43 (259,00;281,86)	278,33 (261,68;294,98)	0,440
ИММЛЖ, г/м ²	143,42 (137,14;149,69)	149,88 (139,84;159,93)	0,269

Значимым был вклад SMo и в размеры ЛЖ: КСР ($B=0,107$ (0,020;0,195), $p=0,016$; $R^2=0,009$). Группы ХРБС SMo>1,5см² (ХРБС SMo<1,5см²) различались по частоте регург. на МК ($\chi^2=35,907$, $p=0,001$): нет регург. - 1,8% (0,0%); регург. 1

ст. - 2,7% (0,0%); регург. 2 ст. – 46,3% (55,8%); регург. 3 ст. – 42,7% (41,2%); регург. 4 ст. – 6,3% (2,9%). На АК (χ^2 -57,012, $p=0,001$): нет регург. – 20,2% (16,2%); регург. 1 ст. – 11,0% (19,1%); регург. 2 ст. – 45,8% (23,5%); регург. 3 ст. – 22,9% (39,7%); регург. 4 ст. – 0,0% (1,5%). На ТК (χ^2 -51,90, $p=0,001$): нет регург. - 12,8% (10,3%); регург. 1 ст. – 23,8% (11,8%); регург. 2 ст. – 44,9% (41,2%); регург. 3 ст. – 17,4% (29,4%); регург. 4 ст. – 0,9% (7,3%).

В группе $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ показатели теста 6-минутной ходьбы – 340,54 (326,55;354,53) метра были статистически значимо выше ($p=0,006$), чем у исследуемых с $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ – 306,09 (287,01;325,16) метра. $B=-34,45$ (-58,92;-9,99), $p=0,006$, $R^2=0,021$.

Таблица 7 - Показатели ЭКГ высокого разрешения в зависимости от SMo

Показатели ЭКГ	ХРБС $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ М (95% ДИ)	ХРБС $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ М (95% ДИ)	p
TO, %	-0,98 (-1,58;-0,38)	-2,94 (-4,36;-1,52)	0,008
TS, мс/RR	9,40 (7,96;10,83)	11,64 (4,22;19,06)	0,321
TotQRSF, мс	88,82 (87,20;90,44)	89,96 (87,95;91,97)	0,387
RMS40, мкВ	44,65 (41,17;48,12)	41,63 (38,58;44,68)	0,238
LAS40, мс	32,11 (30,74;33,49)	30,49 (29,20;31,78)	0,113
PTotal	122,94 (119,58;126,31)	130,29 (125,46;135,11)	0,034
RMS20, мкВ	4,08 (3,94;4,22)	4,54 (4,17;4,91)	0,007
QTc, мс	418,21 (415,13;421,28)	412,20 (407,89;416,51)	0,023
QTd	17,16 (15,70;18,62)	16,27 (14,70;17,84)	0,429
QTp, мс	81,31 (80,28;82,34)	84,67 (82,58;86,77)	0,002
MTWAm, мкВ	30,32 (20,20;40,44)	46,31 (34,45;58,18)	0,049

Сниженным был и ИД по ХМЭКГ ($p=0,007$): 45560,53 (42902,71;48218,34) при $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ и 40168,28 (37577,97;42758,59) при $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ ($B=-5392,25$ (-9320,96;-1463,53), $p=0,012$, $R^2=0,014$). Разницы по выраженности одышки между

группами не получено ($p=0,647$): ВАШ одышки в группе $SMo>1,5\text{см}^2$ 47,83 (44,77;50,88) мм и 49,04 (44,74;53,35) мм в группе $SMo<1,5\text{см}^2$.

Что касается ЭКГ высокого разрешения (табл. 7), то логичным было значимое изменения в ППП, за счет большего «напряжения» мышцы ЛП у исследуемых с меньшим SMo : P_{Total} ($B=7,344$ (0,563;14,125), $p=0,034$, $R^2=0,018$) и RMS_{20} ($B=0,458$ (0,128;0,788), $p=0,007$, $R^2=0,029$). Значимой разницы по ППЖ не выявлено. По значениям QT в группе $SMo<1,5\text{см}^2$ отмечалось снижение QT_c ($B=-6,004$ (-11,157;-0,850), $p=0,023$, $R^2=0,010$) и QT_{qtp} ($B=3,362$ (1,259;5,464), $p=0,002$, $R^2=0,019$). Также было значимо выше в группе $SMo<1,5\text{см}^2$ значение $MTWA$ ($B=15,997$ (0,087;31,907), $p=0,049$, $R^2=0,014$).

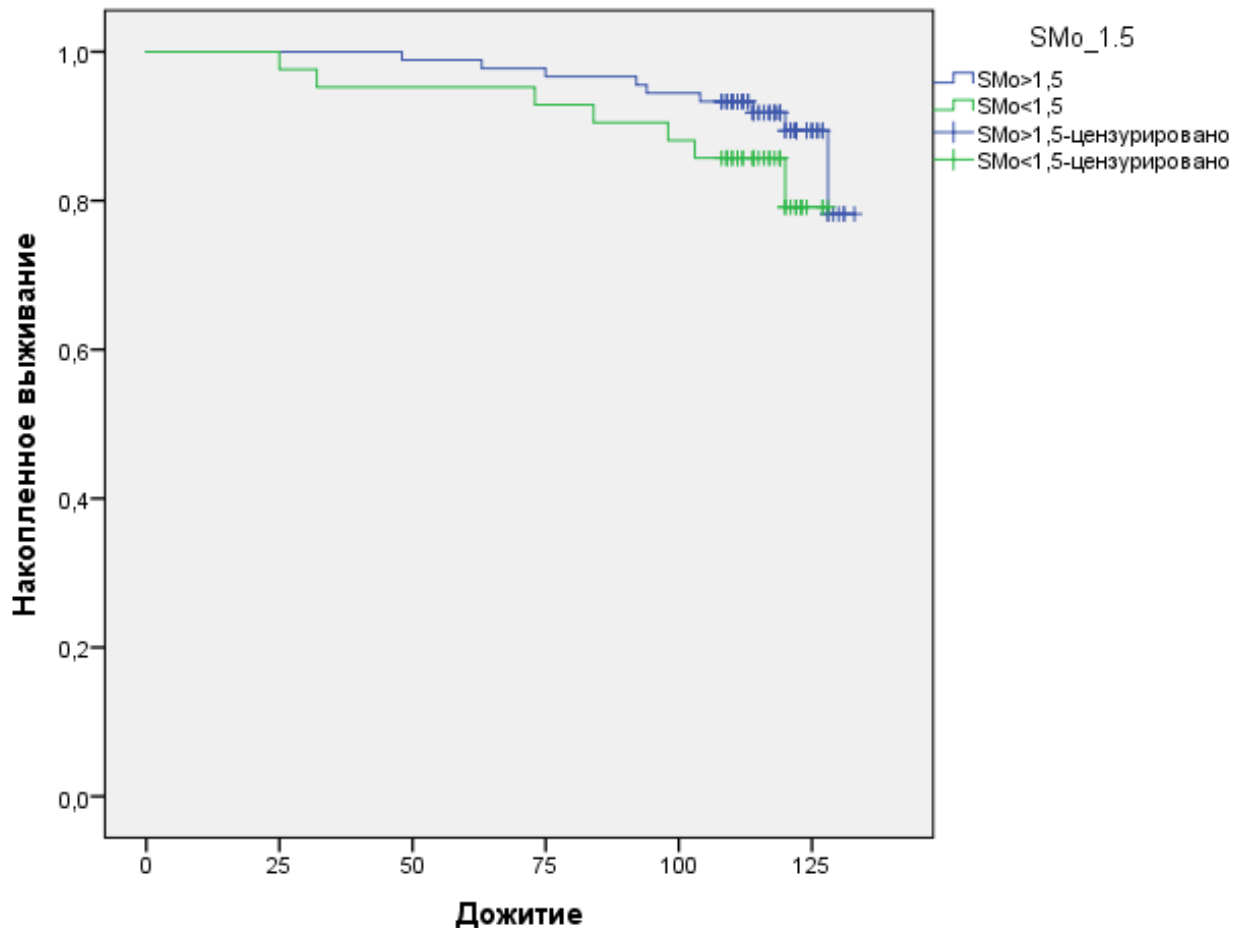


Рисунок 17 - Влияние SMo на выживаемость

Среднее время, свободное от исхода для исследуемых с $SMo<1,5\text{см}^2$ 119,07 (125,09;131,43) месяца, для $SMo>1,5\text{см}^2$ 128,26 (125,09;131,43) месяца (рис. 17).

Выживших с $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ 83,3%; с $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ 90,0%. Вероятность дожития для $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ $0,791 \pm 0,081$ (SE); для $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ $0,782 \pm 0,110$ (SE). Логранговый критерий ($\chi^2 - 3,527$, $p = 0,060$); критерий Бреслоу ($\chi^2 - 3,932$, $p = 0,047$); критерий Tarone-Ware ($\chi^2 - 3,868$, $p = 0,049$).

Поскольку предполагается, что постепенное сужение SMo обусловлено асептическим воспалением за счет повреждения струей крови, проходящей через измененный митральный клапан, было интересно посмотреть какие факторы могут влиять на SMo . Был проведен логистический регрессионный анализ. Влияния возраста пациента ($p = 0,714$) и пола ($p = 0,062$) исследуемых, а также роста ($p = 0,161$), массы тела ($p = 0,969$), S поверхности тела ($p = 0,417$), ИМТ ($p = 0,063$), ОБ ($p = 0,232$) на SMo не выявлено. Значимость получена для ОТ ($p = 0,002$, ОШ 1,056 (ДИ 1,020; 1,093)) исследуемых.

Влияние комбинированного митрально-аортального стеноза на проявления ХРБС. Пациенты с комбинированным митрально-аортальным стенозом имели меньшую дистанцию теста 6-минутной ходьбы - 314,95 (296,88; 333,02) метра, чем у исследуемых с ХРБС без АС - 339,12 (327,92; 350,33) метра, достигая статистической значимости ($p = 0,024$). По двигательной активности (значения ИД) пациенты ХРБС с АС имели статистически значимо более низкие показатели ($p = 0,001$): ИД 35247,82 (32719,36; 37776,28) $\text{mg} \cdot \text{мин}$ в сравнении с пациентами ХРБС без АС 46939,24 (44776,7; 49101,8) $\text{mg} \cdot \text{мин}$. Значима ($p = 0,006$) была разница в значениях показателя одышки по ВАШ, как основного клинического симптома ХСН (50,12 (47,80; 52,43) мм в группе ХРБС без АС и 43,33 (38,85; 47,82) мм в группе ХРБС с АС).

Сравнение ЭхоКГ показателей (табл. 8) ожидаемо показало увеличение параметров в группе ХРБС, имеющих АС. Большими были размеры полостей как правых, так и левых отделов сердца, а также показатели гипертрофии левого желудочка. Эти изменения были на фоне одинаковой SMo , т.е. говорить о влиянии МС в этих группах на изменение полостей не приходится. В группе ХРБС с АС значимо большими были показатели регургитации на всех четырех

клапанах, что, вероятно, и повлияло на полученные показатели по дилатации полостей.

Таблица 8 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от наличия АС

Показатели ЭхоКГ	ХРБС без АС М (95% ДИ)	ХРБС с АС М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,19 (3,17;3,22)	3,38 (3,32;3,43)	0,001
ЛП, см	4,94 (4,87;5,00)	5,12 (5,01;5,23)	0,004
КДР ЛЖ, см	5,46 (5,41;5,52)	5,60 (5,52;5,69)	0,008
КДО, мл	507,15 (489,62;524,67)	548,80 (521,49;576,12)	0,013
КСР ЛЖ, см	3,64 (3,59;3,70)	3,72 (3,65;3,80)	0,099
КСО, мл	160,11 (151,39;168,83)	163,01 (151,92;174,11)	0,714
ФВ, %	61,91 (61,39;62,43)	62,14 (61,33;62,95)	0,644
ТМЖП, см	1,01 (0,99;1,03)	1,14 (1,12;1,17)	0,001
ТЗСЛЖ, см	0,99 (0,97;1,00)	1,10 (1,07;1,13)	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,66 (2,61;2,70)	2,99 (2,92;3,07)	0,001
ПП, см	4,61 (4,46;4,75)	5,29 (5,05;5,53)	0,001
SMo, см ²	1,68 (1,63;1,73)	1,68 (1,62;1,74)	0,976
Давление на ТК, мм рт.ст.	34,74 (33,54;35,93)	38,91 (36,83;41,00)	0,001
МК регург., ст.	2,27 (2,22;2,32)	2,41 (2,35;2,49)	0,002
АК регург., ст.	1,89 (1,84;1,95)	2,43 (2,35;2,50)	0,001
ТК регург., ст.	1,96 (1,90;2,02)	2,21 (2,11;2,31)	0,001
ММЛЖ, г	249,24 (238,87;259,62)	324,87 (307,82;341,93)	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	137,33 (131,27;143,40)	169,90 (160,10;179,70)	0,001

Группы ХРБС без АС (ХРБС с АС) различались по частоте регург. на МК (χ^2 -43,994, p=0,001): нет регург. - 3,8% (1,6%); регург. 1 ст. - 8,2% (4,8%); регург. 2 ст. - 51,3% (41,3%); регург. 3 ст. - 32,9% (47,6%); регург. 4 ст. - 3,8% (4,8%). На АК (χ^2 -197,671, p=0,001): нет регург. - 28,7% (3,2%); регург. 1 ст. - 15,3% (6,3%);

регург. 2 ст. – 40,2% (31,8%); регург. 3 ст. – 15,9% (57,1%); регург. 4 ст. – 0,0% (1,6%). На ТК (χ^2 -48,111, $p=0,001$): нет регург. - 3,8% (1,6%); регург. 1 ст. – 8,2% (4,8%); регург. 2 ст. – 51,3% (41,3%); регург. 3 ст. – 32,9% (47,6%); регург. 4 ст. – 3,8% (4,8%).

При оценке ЭКГ высокого разрешения (табл. 9) по ТСР значимых различий не получено, хотя по показателю ТО разница приближалась к статистической значимости ($p=0,052$). По показателям ППЖ только TotQRSF был значимо ниже (88,84 мс) в группе ХРБС без АС. Изменения QT в группах были различны только по QTd на 4,49. По средним значениям МТWA группы не различались.

Таблица 9 - Показатели ЭКГ высокого разрешения

Показатели ЭКГ	ХРБС без АС М (95% ДИ)	ХРБС с АС М (95% ДИ)	p
ТО, %	-0,89 (-1,54;-0,24)	-2,18 (-3,18;-1,17)	0,052
TS, мс/RR	9,02 (7,43;10,61)	10,83 (7,15;14,50)	0,310
TotQRSF, мс	88,84 (87,73;90,25)	97,64 (94,27 (101,02)	0,001
RMS40, мкВ	43,45 (41,02;45,87)	40,21 (35,07;45,34)	0,217
LAS40, мс	32,23 (31,06;33,39)	33,56 (31,08;36,04)	0,288
PTotal	121,62 (118,63;124,61)	132,10 (127,69;136,51)	0,001
RMS20, мкВ	4,02 (3,87;4,16)	4,24 (4,01;4,46)	0,117
QTс, мс	416,68 (414,01;419,34)	417,10 (412,29;421,91)	0,876
QTd	16,38 (15,24;17,52)	20,87 (18,93;22,81)	0,001
QTp, мс	82,93 (81,96;83,90)	83,73 (81,48;85,97)	0,461
MTWAm, мкВ	39,02 (30,96;47,07)	26,11 (14,17;38,05)	0,124

Проведение логистического регрессионного анализа выявило влияние возраста на наличие АС у пациентов с ХРБС ($p=0,001$, ОШ 1,033 (ДИ 1,017;1,050)). Влияния пола пациента ($p=0,266$), а также роста ($p=0,093$), массы тела ($p=0,424$), S поверхности тела ($p=0,643$), ИМТ ($p=0,075$), ОБ ($p=0,179$) на АС

при ХРБС не выявлено. Значимость получена для ОТ ($p=0,002$, ОШ 1,052 (ДИ 1,018;1,086)) исследуемых.

Среднее время, свободное от исхода для исследуемых с ХРБС с АС 123,14 (116,52;129,77) месяца, ХРБС без АС 126,37 (122,49;130,24) месяца (рис. 18). Выживших ХРБС с АС 85,7%; ХРБС без АС 89,3%. Вероятность дожития для больных ХРБС с АС $0,587 \pm 0,242$ (SE); ХРБС без АС $0,862 \pm 0,040$ (SE). Логранговый критерий ($\chi^2-0,615$, $p=0,433$); критерий Бреслоу ($\chi^2-0,462$, $p=0,497$); критерий Tarone-Ware ($\chi^2-0,408$, $p=0,523$).

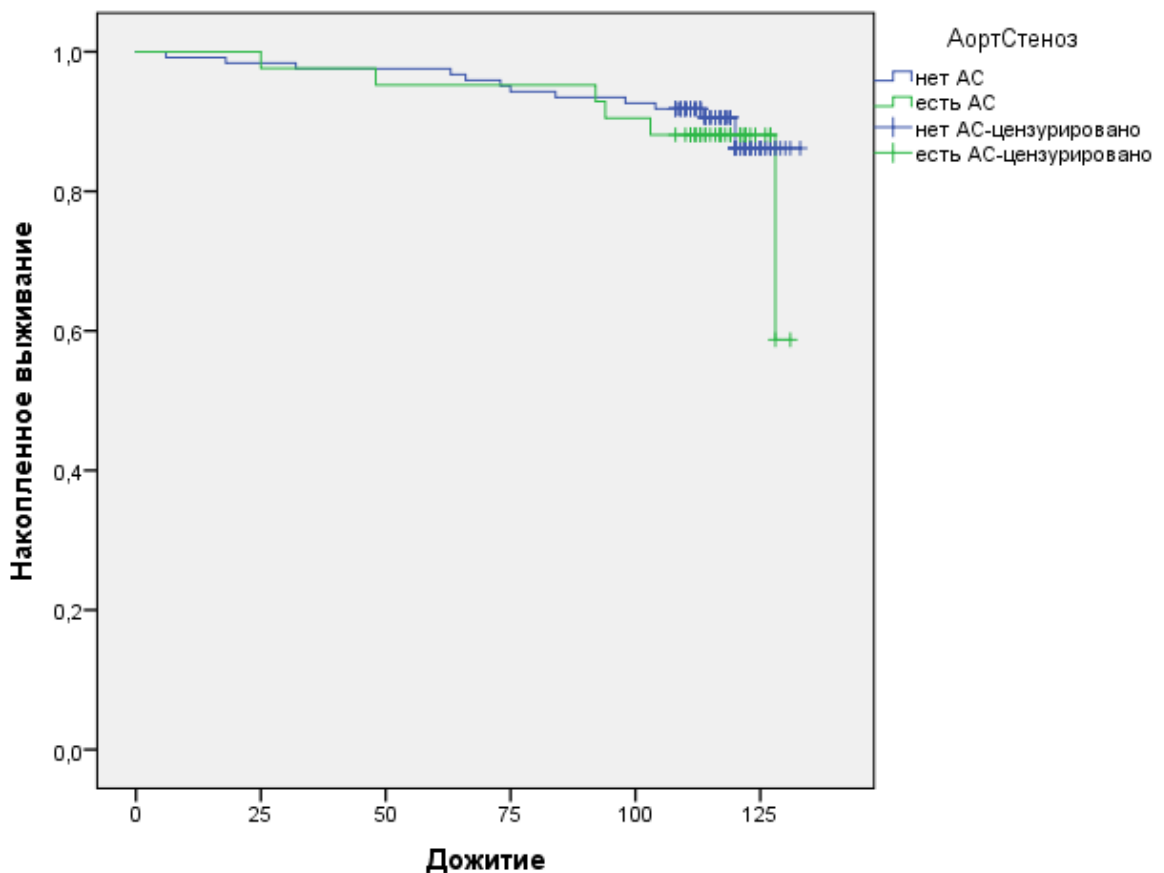


Рисунок 18 - Влияние АС на выживаемость пациентов с ХРБС

Значение ЛГ у пациентов с ХРБС. Сравнение двух групп пациентов позволило выявить статистически значимую разницу ($p=0,001$) в дистанции теста 6 минутной ходьбы на 45,84 метра, хотя средние показатели были в рамках одного ФК ХСН: 356,87 (342,82;370,91) метра против 311,03 (298,24;323,82) метра (у исследуемых с ЛГ) Общая двигательная активность в группе с ЛГ также была

значимо ниже ($p=0,001$) по ИД: 40758,85 (38850,94;42666,75) $\text{mg}^*\text{мин}$ в сравнении с группой без ЛГ 47854,26 (44621,49;51087,04) $\text{mg}^*\text{мин}$. А вот по показателю ВАШ одышки статистически значимой разницы не получено ($p=0,994$) и показатели не отличались: между группой без ЛГ (48,53 (45,03;52,02) мм) и группой с ЛГ (48,54 (46,05;51,03) мм) составила только 4,15 мм.

Таблица 10 - Показатели ЭхоКГ при ХРБС

Показатели ЭхоКГ	ХРБС без ЛГ М (95% ДИ)	ХРБС с ЛГ М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,20 (3,17;3,24)	3,27 (3,24;3,30)	0,005
ЛП, см	4,67 (4,59;4,75)	5,20 (5,12;5,27)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,51 (5,44;5,59)	5,49 (5,44;5,56)	0,713
КДО, мл	522,46 (497,00;547,91)	516,93 (499,20;534,67)	0,718
КСР ЛЖ, см	3,62 (3,55;3,69)	3,71 (3,65;3,76)	0,048
КСО, мл	158,19 (146,12;170,25)	163,82 (155,54;172,11)	0,434
ФВ, %	62,91 (62,27;63,54)	61,14 (60,55;61,74)	0,001
ТМЖП, см	1,07 (1,04;1,10)	1,06 (1,04;1,08)	0,560
ТЗСЛЖ, см	0,99 (0,97;1,02)	1,06 (1,03;1,07)	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,63 (2,56;2,70)	2,82 (2,78;2,87)	0,001
ПП, см	4,37 (4,03;4,71)	4,99 (4,84;5,13)	0,001
SMo, cm^2	1,74 (1,69;1,79)	1,65 (1,60;1,69)	0,020
МК регург., ст.	2,08 (2,01;2,16)	2,45 (2,40;2,50)	0,001
АК регург., ст.	2,01 (1,93;2,09)	2,11 (2,05;2,17)	0,047
ТК регург., ст.	1,44 (1,37;1,51)	2,30 (2,24;2,36)	0,001
ЛК регург., ст.	1,06 (1,00;1,11)	1,42 (1,29;1,56)	0,001
ММЛЖ, г	272,05 (256,22;287,89)	280,83 (268,93;292,73)	0,374
ИММЛЖ, $\text{г}/\text{м}^2$	144,46 (135,91;153,01)	152,52 (145,55;159,48)	0,148

Проведение сравнения показателей ЭхоКГ (табл. 10) показало увеличение размеров в группе с ЛГ. Ожидаемо, у пациентов с ЛГ статистически значимо был

более выражен митральный стеноз (площадь левого AV отверстия была меньше на $0,09\text{см}^2$). И соответственно, значимо больше были линейные размеры предсердий: на 0,53 см левого и на 0,62 см правого и значительней была дилатация правого желудочка - на 0,19 см в сравнении с пациентами без ЛГ. Большими в группе с ЛГ были показатели гипертрофии и линейные размеры левого желудочка, однако статистической значимости в сравнении с пациентами без ЛГ не получено (за исключением ТЗСЛЖ). Группы ХРБС без ЛГ (ХРБС с ЛГ) различались по частоте регург. на МК (χ^2 -114,569, $p=0,001$): нет регург. – 6,7% (0,8%); регург. 1 ст. – 14,6% (2,3%); регург. 2 ст. – 51,7% (4,6%); регург. 3 ст. – 24,7% (45,1%); регург. 4 ст. – 2,2% (5,3%). На АК (χ^2 -38,067, $p=0,001$): нет регург. – 29,2% (15,9%); регург. 1 ст. – 14,6% (12,1%); регург. 2 ст. – 34,8% (39,3%); регург. 3 ст. – 21,4% (31,8%); регург. 4 ст. – 0,0% (0,8%). На ТК (χ^2 -402,744, $p=0,001$): нет регург. – 32,6% (2,3%); регург. 1 ст. – 38,2% (6,9%); регург. 2 ст. – 25,8% (52,3%); регург. 3 ст. – 3,4% (33,4%); регург. 4 ст. – 0,0% (5,3%).

Сравнение показателей ЭКГ высокого разрешения (табл. 11) по ТСР, МТWA и по анализу QT не показало разницы между группами. Показатели между группами различались по ППЖ и ППП.

Значения ППЖ в группе ХРБС с ЛГ снижались значимо по RMS40 ($B=-5,288$ (-9,731;-0,845), $p=0,020$, $R^2=0,009$); LAS40 ($B=-2,767$ (-5,535;0,002), $p=0,050$, $R^2=0,006$) и почти достигали значимости по TotQRSF ($B=-2,266$ (-4,411;-0,122), $p=0,038$, $R^2=0,007$). Показатели ППП нарастали в группе с ЛГ: PTotal ($B=8,503$ (3,514;13,492), $p=0,001$, $R^2=0,035$) и RMS20 ($B=0,324$ (0,082;0,567), $p=0,009$, $R^2=0,022$).

Для исследуемых с ХРБС в зависимости от наличия/отсутствия ЛГ была проведен логистический регрессионный анализ. Выявило влияние возраста на ЛГ ($p=0,001$, ОШ 1,041 (ДИ 1,026;1,056)) и пола исследуемых ($p=0,003$, ОШ В 0,601 (ДИ 0,427;0,846)). Вклада в ЛГ массы тела ($p=0,205$), S поверхности тела ($p=0,379$), ОБ ($p=0,799$) и ОТ ($p=0,635$) не выявлено. Значимое влияние на ЛГ для больных с ХРБС было у роста ($p=0,010$, ОШ 1,282 (ДИ 1,062;1,547)) и ИМТ ($p=0,004$, ОШ 1,914 (ДИ 1,230;2,979)). Оценка вклада показателей ЭхоКГ на ЛГ

продемонстрировала связь с рядом показателей: ЛП ($p=0,001$, ОШ 5,749 (ДИ 3,328;9,929)); КДР ($p=0,001$, ОШ 0,141 (ДИ 0,056;0,352)); SMo ($p=0,001$, ОШ 3,188 (ДИ 1,788;5,684)).

Таблица 11 - Показатели ЭКГ высокого разрешения при ЛГ

Показатели ЭКГ	ХРБС без ЛГ М (95% ДИ)	ХРБС с ЛГ М (95% ДИ)	p
TO, %	-1,33 (-2,06;-0,61)	-1,01 (-1,87;-0,14)	0,563
TS, мс/RR	8,54 (7,25;9,83)	10,49 (7,63;13,35)	0,194
TotQRSF, мс	92,66 (89,99;95,32)	89,89 (88,54;91,24)	0,050
RMS40, мкВ	45,62 (42,06;49,18)	40,33 (37,55;43,11)	0,020
LAS40, мс	33,75 (31,82;35,68)	31,48 (30,32;32,65)	0,038
PTotal	120,25 (116,37;124,14)	128,76 (125,68;131,83)	0,001
RMS20, мкВ	3,92 (3,76;4,07)	4,24 (4,05;4,43)	0,009
QTc, мс	419,17 (415,48;422,86)	415,27 (412,29;418,25)	0,104
QTd	16,94 (1,37;18,50)	18,02 (16,75;19,29)	0,288
QTp, мс	82,78 (81,35;84,22)	83,38 (82,19;84,57)	0,532
MTWAm, мкВ	36,06 (24,30;47,81)	35,69 (28,43;42,96)	0,958

Среднее время, свободное от исхода для исследуемых с ЛГ 123,64 (118,52;128,75) месяца, без ЛГ 126,86 (122,95;130,77) месяца (рис. 19). Выживших с ЛГ 84,8%; без ЛГ 93,2%. Вероятность дожития для больных с ЛГ $0,794 \pm 0,060$ (SE); без ЛГ $0,751 \pm 0,170$ (SE). Логранговый критерий (χ^2 -6,776, $p=0,009$); критерий Бреслоу (χ^2 -7,336, $p=0,007$); критерий Tarone-Ware (χ^2 -7,566, $p=0,006$).

Вклад ФП в ХРБС. По результатам общего осмотра была статистически значимая разница в массе тела между группами ($p=0,007$): $79,71 \pm 1,41$ кг (СР) и $74,25 \pm 1,17$ кг (ФП). Хотя, учитывая возможную задержку жидкости, следовало ожидать большую масса тела в группе с ФП. По росту исследуемые не различались ($p=0,109$): $161,89 \pm 0,64$ (SEM) см (СР) и $163,92 \pm 0,74$ (SEM) см (ФП). Результаты частоты сердечных сокращений (ЧСС) по данным ХМЭКГ у исследуемых исходно различалась.

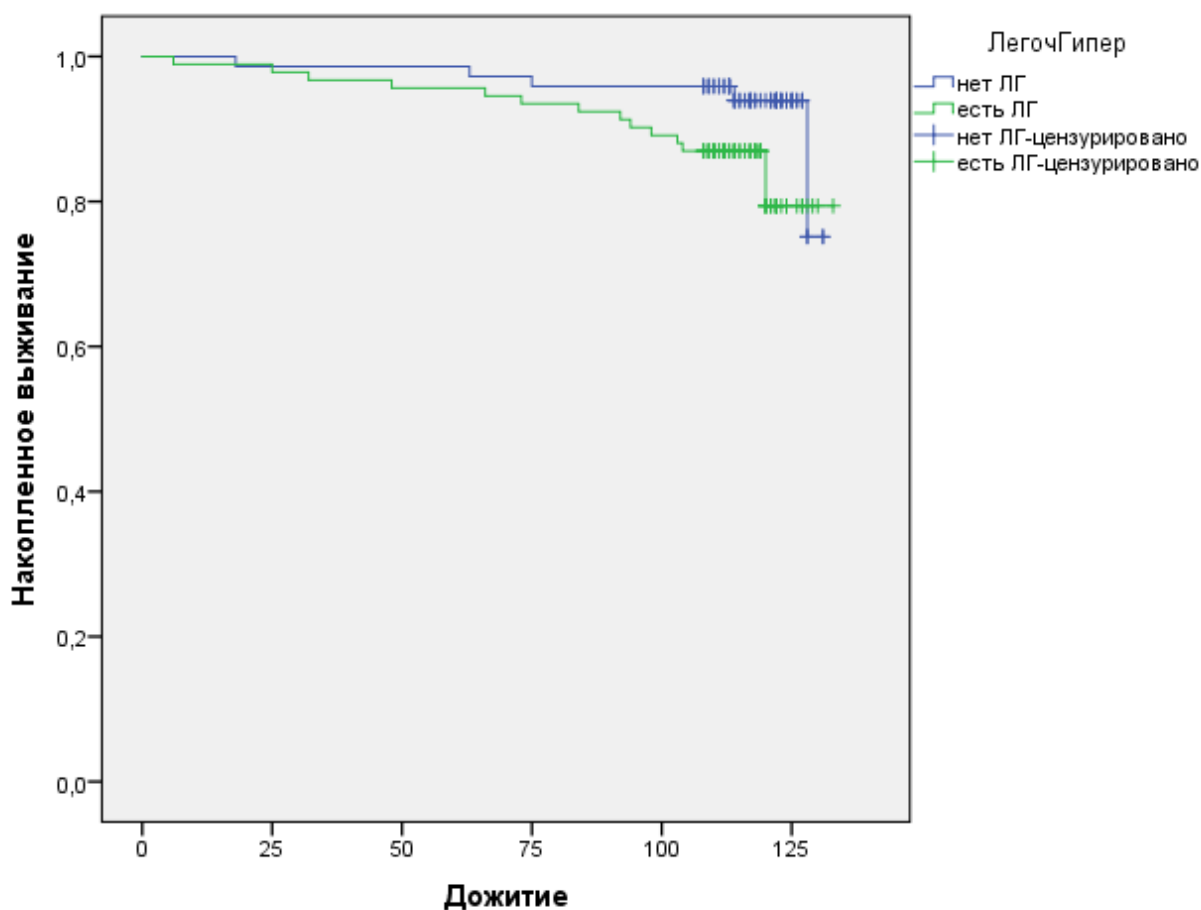


Рисунок 19 - Вклад ЛГ в течение ХРБС

Средняя ЧССд: $71,31 \pm 0,89$ (SEM) в мин (СР) и $77,44 \pm 1,36$ (SEM) в мин (ФП). ЧССн в группе с ФП тоже была выше, но значение не было статистически значимым: $60,37 \pm 0,8$ в мин (СР) и $63,02 \pm 1,23$ в мин (ФП). При сравнении результатов теста 6-минутной ходьбы, дистанция теста у пациентов с ФП ($299,89 \pm 9,93$ (SEM) метра) оказалась статистически значимо меньше на 31,11 метра ($p=0,037$), чем у исследуемыми с СР ($330,996 \pm 11,07$ (SEM) метра). А вот выраженность одышки, частого симптома ХСН, по данным ВАШ одышки была одинаковой в обеих группах: $50,09 \pm 2,71$ (SEM) мм (ФП) и $50,68 \pm 1,97$ (SEM) мм (СР), разница составляла всего лишь 0,59 мм ($p=0,86$).

По результатам оценки ЭхоКГ статистически значимые различия в исследуемых группах получились по ряду показателей (табл. 12). Линейные размеры ЛП были выше на 0,78 см, а правого на 0,64 см в группе с ФП. Значимо различались линейные размеры ПЖ на 0,30 см и КСР ЛЖ на 0,15 см. Также SМo у

исследуемых с ФП была меньше на $0,34 \text{ см}^2$ чем у пациентов с СР, а давление на ТК на $7,09 \text{ мм рт.ст.}$ выше.

Таблица 12 - Разница по показателям ЭхоКГ у пациентов с СР и ФП

Показатели ЭхоКГ	СР М (95% ДИ)	ФП М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,18 (3,14;3,22)	3,27 (3,23;3,30)	0,002
ЛП, см	4,55 (4,49;4,61)	5,33 (5,24;5,42)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,46 (5,38;5,54)	5,40 (5,33;5,47)	0,309
КСР ЛЖ, см	3,54 (3,48;3,61)	3,69 (3,61;3,77)	0,003
ФВ, %	63,20 (62,59;63,81)	60,68 (59,77;61,59)	0,001
ТМЖП, см	1,04 (1,01;1,07)	1,02 (1,00;1,05)	0,408
ТЗСЛЖ, см	0,98 (0,96;1,01)	1,02 (1,00;1,05)	0,026
ПЗР ПЖ, см	2,55 (2,49;2,61)	2,85 (2,79;2,90)	0,001
ПП, см	4,40 (4,13;4,68)	5,04 (4,89;5,19)	0,001
SMo, см^2	1,83 (1,77;1,89)	1,49 (1,43;1,55)	0,001
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,25 (30,60;33,90)	39,34 (37,49;41,20)	0,001

При сравнении некоторых показателей ЭКГ высокого разрешения (табл. 13) выявлено увеличение значимое показателя ППЖ - RMS40 и значения QTc в группе с СР.

Для уточнения влияния на ФП различные параметры обследуемых с ХРБС проведен логистический регрессионный анализ. Выявило влияние возраста на ФП ($p=0,001$, ОШ 1,080 (ДИ 1,059;1,101)), т.е. с каждым прожитым пациентом годом риск ФП увеличивается на 8%. Вклада в ФП пола исследуемых ($p=0,814$), роста ($p=0,232$), массы тела ($p=0,205$), ИМТ ($p=0,072$), S поверхности тела ($p=0,656$), ОБ ($p=0,795$) и ОТ ($p=0,649$) не выявлено. Оценка вклада показателей ЭХОКГ на ФП продемонстрировала влияние не только значений ЛП ($p=0,001$, ОШ 4,884 (ДИ 3,153;7,565)) и SMo ($p=0,001$, ОШ 0,426 (ДИ 0,255;0,710)), но и КДР ($p=0,001$, ОШ

0,071 (ДИ 0,031;0,165)), и ТМЖП ($p=0,004$, Exp В 0,065 (ДИ 0,010;0,415)). Вероятно, два последних, связаны больше с длительностью заболевания, чем напрямую с ФП.

Таблица 13 - Показатели ЭКГ высокого разрешения у пациентов с СР и ФП

Показатели ЭКГ	СР М (95% ДИ)	ФП М (95% ДИ)	p
TotQRSF, мс	90,51 (88,60;92,41)	91,79 (89,81;93,78)	0,358
RMS40, мкВ	47,27 (43,82;50,72)	37,62 (35,03;40,22)	0,001
LAS40, мс	32,54 (31,00;34,07)	32,43 (30,95;33,91)	0,921
QTc, мс	424,18 (421,13;427,22)	409,79 (406,30;413,28)	0,001
QTd	16,78 (15,47;18,09)	17,81 (16,37;19,26)	0,296
QTp, мс	83,46 (82,11;84,80)	82,94 (81,67;84,20)	0,580
MTWAm, мкВ	39,36 (27,08;51,64)	29,42 (23,10;35,74)	0,146

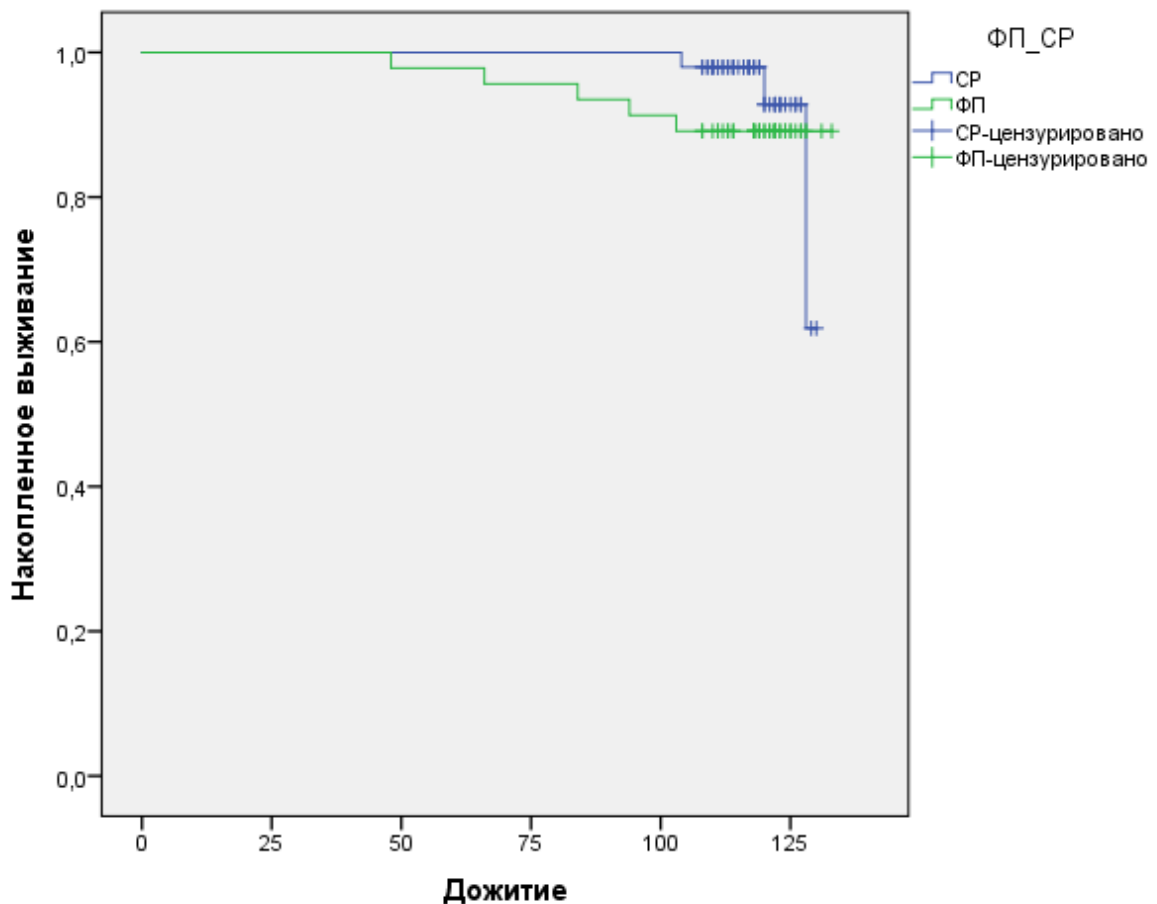


Рисунок 20 - Влияние ФП на выживаемость пациентов с ХРБС

Среднее время, свободное от исхода для ФП - 127,13 (121,92;132,34) месяца, для СР - 128,34 (126,67;130,01) месяца (рис. 20). Выживших с ФП 89,1%; с СР 93,9%. Вероятность дожития для ФП $0,891 \pm 0,046$ (SE); для СР $0,619 \pm 0,255$ (SE). Логранговый критерий (χ^2 -1,149, $p=0,284$); критерий Бреслоу (χ^2 -4,760, $p=0,029$); критерий Tarone-Ware (χ^2 -3,440, $p=0,064$).

3.2. Сравнение пациентов с различными вариантами сердечных пороков и исследуемых с ХРБС

НМК. Результаты сравнения исследуемых с ХРБС и НМК не показали статистически значимой разницы между группами ни по возрасту, ни по антропометрическим показателям ($M \pm SEM$): возраст ХРБС (НМК) $58,06 \pm 0,63$ ($55,34 \pm 1,44$) года, $p=0,086$; рост $163,48 \pm 0,58$ ($164,67 \pm 0,97$) см, $p=0,330$; масса тела $76,15 \pm 1,06$ ($78,16 \pm 2,35$) кг, $p=0,397$; ППТ $1,81 \pm 0,01$ ($1,84 \pm 0,03$) м², $p=0,362$; ИМТ $28,52 \pm 0,38$ ($28,15 \pm 0,93$) кг/м², $p=0,672$; ОТ $90,53 \pm 1,09$ ($95,00 \pm 2,23$) см, $p=0,076$; ОБ $105,17 \pm 0,90$ ($108,43 \pm 2,19$) см, $p=0,130$. Следует отметить, что с учетом среднего возраста, можно исключить диагноз ХРБС у пациентов с НМК.

Сравнение показателей ЭхоКГ (табл. 14) продемонстрировало статистически значимо большие размеры полостей левых и правых отделов сердца у исследуемых с ХРБС. Исключение составили значения линейных размеров ПЖ, по которым значимость не достигнута (МС - $2,77 \pm 0,02$ (SEM) см; НМК - $2,66 \pm 0,07$ (SEM) см). Различались исследуемые и по толщине миокарда: группа ХРБС (МС) имела значимо большие показатели гипертрофии (ТМЖП $1,06 \pm 0,01$ (SEM) см, ТЗСЛЖ $1,03 \pm 0,01$ (SEM) см), хотя значения не выходили за общепринятую норму. Естественно, что за счет МС показатели давления на ТК ($35,96 \pm 0,53$ (SEM) мм рт.ст.). Возможной причиной различий по ЭхоКГ может быть разная частота регургитации на клапанах. Группы ХРБС (НМК) различались по частоте регург. на МК (χ^2 -50,815, $p=0,001$): нет регург. – 3,2% (0,0%); регург. 1 ст. – 7,2% (3,8%); регург. 2 ст. – 48,7% (65,4%); регург. 3 ст. – 37,0% (23,1%); регург. 4 ст. – 4,1% (7,6%). На АК (χ^2 -189,628, $p=0,001$): нет регург. – 21,3%

(56,4%); регург. 1 ст. – 13,1% (19,2%); регург. 2 ст. – 37,6% (19,2%); регург. 3 ст. – 27,6% (4,1%); регург. 4 ст. – 0,5% (0,0%). На ТК (χ^2 -152,297, $p=0,001$): нет регург. – 14,5% (32,1%); регург. 1 ст. – 19,5% (37,2%); регург. 2 ст. – 41,6% (21,8%); регург. 3 ст. – 21,2% (9,0%); регург. 4 ст. – 3,2% (0,0%).

Таблица 14 - Показатели ЭхоКГ при ХРБС и НМК

Показатели ЭхоКГ	ХРБС M±SD	НМК M±SD	p
Ао, см	3,24±0,37	3,21±0,32	0,149
ЛП, см	4,98±0,85	4,01±0,50	0,001
КДР ЛЖ, см	5,50±0,72	5,32±0,49	0,001
КСР ЛЖ, см	3,67±0,64	3,42±0,41	0,001
ФВ, %	61,91±6,45	64,39±5,34	0,001
ТМЖП, см	1,06±0,19	1,00±0,18	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,03±0,18	0,96±0,16	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,77±0,42	2,66±0,60	0,079
ПП, см	4,88±1,09	4,61±0,52	0,012
Давление на ТК, мм рт.ст.	35,96±13,13	30,73±15,19	0,001
МК регург., ст.	2,31±0,64	2,25±0,04	0,158
АК регург., ст.	2,07±0,67	1,57±0,05	0,001
ТК регург., ст.	2,03±0,77	1,50±0,06	0,001
ЛК регург., ст.	1,27±0,42	1,17±0,06	0,145
ММЛЖ, г	277,19±105,53	227,05±75,93	0,001
ИММ, г/м ²	149,14±56,26	133,44±42,07	0,002
КДО, мл	519,17±223,57	457,03±124,82	0,001
КСО, мо	161,46±102,23	125,86±51,67	0,001

Различались и значения теста 6 минутной ходьбы ($p=0,001$). Исследуемые с ХРБС (МС) в среднем преодолевали меньшую дистанцию – 330,69±106,67 метра, чем пациенты с НМК – 390,07±84,82 метра. Статистически значимо большими были значения ИД ($p=0,004$): 49073,61±21257,11 мг*мин в группе с НМК в

сравнении с пациентами с ХРБС $43683,02 \pm 22986,27$ mg*мин. Значения ВАШ одышки в группах демонстрировали преобладание одышки у пациентов с ХРБС ($p=0,001$) - $48,53 \pm 19,97$ мм в сравнении с пациентами с НМК - $37,32 \pm 20,08$ мм.

Таблица 15 - Показатели ЭКГ высокого разрешения при ХРБС и НМК

Показатели ЭКГ	ХРБС M \pm SD	НМК M \pm SD	p
TO, %	-1,18 \pm 3,29	-0,73 \pm 6,11	0,482
TS, мс/RR	9,43 \pm 8,80	12,52 \pm 10,95	0,027
TotQRSF, мс	91,13 \pm 17,55	86,35 \pm 10,72	0,001
RMS40, мкВ	50,89 \pm 108,36	40,11 \pm 32,65	0,193
LAS40, мс	32,36 \pm 13,70	32,43 \pm 8,20	0,933
PTotal	123,88 \pm 22,39	115,19 \pm 52,36	0,014
RMS20, мкВ	4,04 \pm 1,05	3,91 \pm 1,05	0,233
QTc, мс	417,24 \pm 29,93	422,07 \pm 22,89	0,021
QTd	17,53 \pm 12,40	14,02 \pm 12,54	0,001
QTp, мс	83,09 \pm 11,66	81,38 \pm 9,33	0,070
MTWAm, мкВ	73,80 \pm 367,11	109,96 \pm 344,69	0,356

Оценка ЭКГ высокого разрешения (табл. 15) в группах демонстрирует по TSP более высокие значения наклона турбулентности $12,99 \pm 1,39$ (SEM) в группе с НМК, по TO разницы не получено, хотя в обеих группах значения были ниже 0%. По ППЖ группа с НМК имела значимо более низкие показатели TotQRSF ($86,35 \pm 0,82$ (SEM)) и незначимо RMS40 ($40,11 \pm 2,46$ (SEM)), LAS40 в группах были одинаковыми. Но следует отметить, то в обеих группах значения RMS40 были более 20мкВ. По ППП показатель RMS20 в группах значимо не различался, хотя и был ниже у исследуемых с НМК ($3,91 \pm 0,09$ (SEM)). А вот по ППП снижение PTotal было значимым - $115,19 \pm 4,30$ (SEM), что позволяет думать о большем замедлении проведения активации в предсердиях в группе с МС.

Увеличение QT в группа было разнонаправленным, у исследуемых с НМК выше был показатель QTc ($422,07 \pm 1,71$ (SEM) мс), а QTd значимо ниже

($14,02 \pm 0,93$ (SEM)), значения QT_r в группах практически не различались. Что касается МТWA, несмотря на значимое превышение максимального значения до $1961,21 \pm 549,56$ (SEM) в группе с НМК, средние значения МТWA значимо не различались, хотя пациенты с НМК имели более высокие значения ($109,96 \pm 32,57$ (SEM)). В обеих группах показатели МТWAм превышали норму в 65мкв, что является возможным проявлением электрической нестабильности миокарда.

САК. Достаточно большая группа пациентов с выставляемым в клинике диагнозом ХРБС не имела МС, а только АС. Из этой группы были отдельно выделены пациенты с ВПС: ДАК. Однако, полностью исключить у оставшихся исследуемых с АС отсутствие ВПС: ДАК невозможно. Поскольку, нередко, этот диагноз устанавливался или интраоперационно, или после транспищеводной ЭхоКГ, которая больным рутинно не выполнялась. Поэтому, возможной причиной АС был или формирующийся дегенеративный АС или, возможно, какие-то другие причины, в том числе не выявленный ВПС: ДАК. Главное, что стеноз был приобретенный, а самостоятельное поражение аортального клапана без митрального при ОРЛ маловероятно. Группа со САК по возрасту хоть и была «старше» исследуемых с ХРБС, различие было незначимым. По антропометрии пациенты различались, в группе с САК рост пациентов был выше и, соответственно, масса тела больше, как и S поверхности тела. Хотя по ИМТ различия между исследуемыми не было ($M \pm SEM$): возраст ХРБС (САК) $58,06 \pm 0,63$ ($60,43 \pm 1,28$) года, $p=0,099$; рост $163,48 \pm 0,58$ ($167,50 \pm 1,24$) см, $p=0,002$; масса тела $76,15 \pm 1,06$ ($83,21 \pm 1,92$) кг, $p=0,002$; ППТ $1,81 \pm 0,01$ ($1,92 \pm 0,02$) м², $p=0,001$; ИМТ $28,52 \pm 0,38$ ($29,79 \pm 0,77$) кг/м², $p=0,132$; ОТ $90,53 \pm 1,09$ ($98,14 \pm 2,02$) см, $p=0,002$; ОБ $105,17 \pm 0,90$ ($106,03 \pm 1,82$) см, $p=0,672$.

Сравнение исследуемых с ХРБС и САК ожидаемо продемонстрировало большие значения показателей (табл. 16) гипертрофии ЛЖ в группе со САК: ТМЖП - $1,27 \pm 0,01$ см, ТЗСЛЖ - $1,20 \pm 0,01$ см и размеры ЛЖ: КДР - $5,72 \pm 0,04$ см, КСР - $3,86 \pm 0,04$ см и, как следствие большая ММЛЖ ($367,42 \pm 9,69$) и ИММЛЖ ($196,79 \pm 6,52$). У исследуемых с ХРБС (МС) были значимо больше линейные

размеры ЛП $4,98 \pm 0,03$ см, ПЖ $2,77 \pm 0,02$ см и регургитация на ТК ($2,03 \pm 0,03$), при этом разницы по регургитации на АК между группами не было.

Таблица 16 - Показатели ЭхоКГ при ХРБС и САК

Показатели ЭхоКГ	ХРБС (МС) M \pm SD	САК M \pm SD	p
Ао, см	3,24 \pm 0,37	3,46 \pm 0,49	0,001
ЛП, см	4,98 \pm 0,85	4,32 \pm 0,66	0,001
КДР ЛЖ, см	5,50 \pm 0,72	5,72 \pm 0,79	0,001
КСР ЛЖ, см	3,67 \pm 0,64	3,86 \pm 0,77	0,001
ФВ, %	61,91 \pm 6,45	60,85 \pm 8,81	0,052
ТМЖП, см	1,06 \pm 0,19	1,27 \pm 0,19	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,03 \pm 0,18	1,20 \pm 0,23	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,77 \pm 0,42	2,63 \pm 0,55	0,007
ПП, см	4,88 \pm 1,09	4,92 \pm 0,68	0,700
Давление на ТК, мм рт.ст.	35,96 \pm 13,13	34,91 \pm 12,95	0,387
МК регург., ст.	2,31 \pm 0,64	2,11 \pm 0,67	0,001
АК регург., ст.	2,07 \pm 0,67	2,11 \pm 0,74	0,472
ТК регург., ст.	2,03 \pm 0,77	1,62 \pm 0,67	0,001
ЛК регург., ст.	1,27 \pm 0,42	1,08 \pm 0,19	0,002
ММЛЖ, г	277,19 \pm 105,53	367,42 \pm 135,26	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	149,14 \pm 56,26	196,79 \pm 70,50	0,001
КДО, мл	519,17 \pm 223,57	585,90 \pm 270,42	0,001
КСО, мл	161,46 \pm 102,23	187,63 \pm 132,89	0,005

Регургитация на МК хоть и была значимо выше в группе с ХРБС ($2,31 \pm 0,64$), но разница была небольшой (АС - $2,11 \pm 0,67$). Группы ХРБС (САК) различались по частоте регург. на МК (χ^2 -90,032, $p=0,001$): нет регург. – 3,2% (1,3%); регург. 1 ст. – 7,2% (8,9%); регург. 2 ст. – 48,7% (60,8%); регург. 3 ст. – 37,0% (25,3%); регург. 4 ст. – 4,1% (3,8%). На АК (χ^2 -31,780, $p=0,001$): нет регург. – 21,3% (13,9%); регург. 1 ст. – 13,1% (27,8%); регург. 2 ст. – 37,6% (34,1%);

регург. 3 ст. – 27,6% (34,2%); регург. 4 ст. – 0,5% (0,0%). На ТК (χ^2 -112,156, $p=0,001$): нет регург. – 14,5% (30,4%); регург. 1 ст. – 19,5% (30,4%); регург. 2 ст. – 41,6% (29,1%); регург. 3 ст. – 21,2% (8,9%); регург. 4 ст. – 3,2% (1,3%).

По дистанции теста 6 минутной ходьбы разница между группами отсутствовала ($p=0,841$): ХРБС – $330,69 \pm 106,67$ метра, САК – $328,44 \pm 109,32$ метра. Данные по двигательной активности почти достигали значимости ($p=0,050$) и были больше в группе САК (ИД $47735,23 \pm 24592,56$ мг*мин) в сравнении с пациентами с ХРБС (ИД $43683,02 \pm 22986,27$ мг*мин). По выраженности одышки, оцениваемой по ВАШ группы не различались ($p=0,658$): $48,53 \pm 19,97$ мм в группе ХРБС и $47,00 \pm 28,71$ мм в группе со САК.

Таблица 17 - Показатели ЭКГ высокого разрешения при ХРБС и САК

Показатели ЭКГ	ХРБС M \pm SD	САК M \pm SD	p
TO, %	-1,18 \pm 3,29	-2,16 \pm 3,51	0,024
TS, мс/RR	9,43 \pm 8,80	9,90 \pm 10,38	0,701
TotQRSF, мс	91,13 \pm 17,55	100,33 \pm 25,19	0,001
RMS40, мкВ	50,89 \pm 108,36	46,16 \pm 34,96	0,573
LAS40, мс	32,36 \pm 13,70	32,56 \pm 19,85	0,903
PTotal	123,88 \pm 22,39	115,55 \pm 20,78	0,001
RMS20, мкВ	4,04 \pm 1,05	4,11 \pm 1,01	0,484
QTc, мс	417,24 \pm 29,93	419,57 \pm 24,86	0,294
QTd	17,53 \pm 12,40	19,05 \pm 13,30	0,159
QTp, мс	83,09 \pm 11,66	83,91 \pm 6,36	0,222
MTWAm, мкВ	73,80 \pm 367,11	21,36 \pm 24,90	0,007

По турбулентности разницы в данных ни по TO, ни по TS не получено (табл. 17). Однако, значения TO были ниже нормы в 0% (у пациентов с АС - $2,16 \pm 0,33$ (SEM)), а TS выше нормальных показателей в 2,5 мс/RR (АС $9,90 \pm 0,96$ (SEM) мс/RR).

По показателям ППЖ значения TotQRSF были статистически значимо выше в группе с ХРБС (МС) - $91,13 \pm 0,70$ (SEM) в сравнении с АС - $100,33 \pm 1,92$ (SEM). По показателям RMS40 и LAS40 значимость различий не достигнута, но оба показателя находились вне рамок нормальных значений: для LAS40 >38 мс, для RMS40 <20 мкВ. Замедление проведения активации по предсердиям (данные ППП, значение PTotal) у пациентов с ХРБС было значимо выше ($123,88 \pm 1,28$ (SEM)), чем у больных с АС ($115,55 \pm 1,64$ (SEM)). Никакой значимой разницы в показателях QTc и QTd между группами не выявлено, а сами значения были близки. Средние показатели альтернации Т-волны в группе с АС были в пределах нормы ($21,36 \pm 2,35$ (SEM) мкВ) и значимо отличались от повышенных значений в группе с ХРБС.

ВПС: ДАК. Часть пациентов, которые наблюдались с диагнозом ХРБС имели ВПС: ДАК, на фоне которого у больных развивается АС. Однако, пациенты наблюдались в течение нескольких лет с диагнозом ХРБС. Даже когда на ЭХОКГ или интраоперационно выявлялся ДАК, врачи сохраняли вторым диагнозом ХРБС. Сравнение исследуемых с ХРБС (МС) и АС (ВПС: ДАК) по возрасту показало, что пациенты с ВПС: ДАК были «моложе» на 8 лет. Это естественно, поскольку формирование стеноза клапана и, соответственно, появление клиники у этих пациентов начиналось раньше, чем у исследуемых с ХРБС (Me [Q1;Q3]): возраст ХРБС (ВПС: ДАК) $56,00$ [$52,0;64,00$] ($48,00$ [$41,00;55,00$]) года, $p=0,001$; рост $162,00$ [$158,00;168,00$] ($170,00$ [$164,00;175,00$]) см, $p=0,028$; масса тела $73,00$ [$66,000;82,00$] ($84,00$ [$76,00;87,00$]) кг, $p=0,078$; ППТ $1,78$ [$1,69;1,91$] ($1,95$ [$1,82;1,96$]) м², $p=0,034$; ИМТ $27,68$ [$25,15;30,67$] ($29,07$ [$24,82;32,35$]) кг/м², $p=0,538$; ОТ $89,00$ [$83,00;97,00$] ($95,00$ [$85,00;100,00$]) см, $p=0,302$; ОБ $104,00$ [$98,00;111,00$] ($102,00$ [$98,00;110,00$]) см, $p=0,815$.

По показателям ЭхоКГ (табл. 18), как и в случае с приобретенным АС, пациенты с ВПС: ДАК имели статистически значимо большие значения показателей гипертрофии ЛЖ: ТМЖП - $1,20$ [$1,10;1,40$] см, ТЗСЛЖ - $1,17$ [$1,10;1,20$] см и, соответственно, большую ММЛЖ - $330,08$ [$295,60;378,17$], ИММ - $173,55$ [$150,96;194,84$]. Пациенты с ХРБС, в свою очередь, обладали

статистически значимо большими размерами предсердий: ЛП - 4,85 [4,36;5,40] см, ПП - 4,70 [4,25;5,30] см и давлением на ТК - 32,00 [27,00;40,00] мм рт.ст. Группы ХРБС (ВПС: ДАК) различались по частоте регург. на МК (χ^2 -115,389, $p=0,001$): нет регург. – 3,2% (5,0%); регург. 1 ст. – 7,2% (40,0%); регург. 2 ст. – 48,7% (50,0%); регург. 3 ст. – 37,0% (5,0%); регург. 4 ст. – 4,1% (0,0%).

Таблица 18 - Показатели ЭхоКГ при ХРБС и ВПС: ДАК

Показатели ЭхоКГ	ХРБС Ме [Q1;Q3]	ВПС: ДАК Ме [Q1;Q3]	p
Ао, см	3,22 [3,00;3,50]	3,55 [3,30;4,40]	0,001
ЛП, см	4,85 [4,36;5,40]	4,00 [3,30;4,20]	0,001
КДР ЛЖ, см	5,50 [5,00;5,90]	5,38 [4,94;6,00]	0,450
КСР ЛЖ, см	3,50 [3,30;3,90]	3,40 [3,19;3,80]	0,036
ФВ, %	63,00 [59,00;67,00]	64,50 [63,00;68,00]	0,001
ТМЖП, см	1,05 [0,90;1,20]	1,20 [1,10;1,40]	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,00 [0,90;1,20]	1,17 [1,10;1,20]	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,70 [2,40;3,00]	2,75 [2,33;3,00]	0,816
ПП, см	4,70 [4,25;5,30]	4,30 [3,90;4,70]	0,001
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,00 [27,00;40,00]	27,50 [26,00;28,00]	0,001
ММЛЖ, г	256,61 [191,94;333,89]	330,08 [295,60;378,17]	0,001
ИММ, г/м ²	132,61 [106,84;187,28]	173,55 [150,96;194,84]	0,001
КДО, мл	490,76 [369,58;604,92]	482,83 [356,56;636,00]	0,332
КСО, мл	128,55 [108,12;190,67]	128,55 [97,87;166,40]	0,119

Клинический случай 1. Пациент Е. был включен в исследование в 2008г. В 2003г. в возрасте 48 лет на ЭхоКГ выявлен умеренный клапанный стеноз устья аорты, недостаточность МК и АК, установлен диагноз: ревматическая болезнь сердца. С 2008г. зарегистрированы пароксизмы ФП, с 2009г. перманентная ФП. В 2010г. на ЭхоКГ: МК без изменений; ЛП-4,7см; КДР ЛЖ 5,5 см; регург. на МК 3ст, на АК 3 ст; градиент давления на АК 55 мм рт.ст. Направлен на

хирургическую коррекцию порока с диагнозом ХРБС. Выполнено протезирование АК, интраоперационно выявлен ДАК. Однако, при выписке установлен как диагноз ВПС: ДАК, так и оставлен диагноз ХРБС. У пациента сохранилась НМК 3 ст. Через 6 мес. после вмешательства на клапане у пациента стали возникать синкопальные состояния. Неоднократно проводилось ХМЭКГ, после 2-суточного мониторирования выявлены 4-х сек паузы. В 2013 г. выполнена имплантация ЭКС. Проводимая терапия – варфарин, периндоприл, пропанорм, аллапинин. На фоне терапии отмечается постепенное прогрессирование ХСН.

Таблица 19 - Показатели ЭКГ высокого разрешения при ХРБС и ВПС: ДАК

Показатели ЭКГ	ХРБС Ме [Q1;Q3]	ВПС: ДАК Ме [Q1;Q3]	p
ТО, %	-0,06 [-3,30;0,40]	-1,70 [-2,70-1,40]	0,023
TS, мс/RR	6,10 [3,30;13,00]	6,20 [4,20;12,10]	0,136
TotQRSF, мс	87,00 [80,00;98,00]	95,00 [84,75;104,50]	0,001
RMS40, мкВ	32,00 [26,00;55,00]	32,00 [16,75;46,50]	0,512
LAS40, мс	32,00 [24,00;36,00]	29,00 [25,25;40,50]	0,203
PTotal	124,00 [111,00;138,00]	103,00 [98,00;113,00]	0,001
RMS20, мкВ	3,96 [3,11;4,66]	3,90 [3,59;4,89]	0,699
QTc, мс	419,50 [397,00;435,00]	419,00 [378,00;433,75]	0,055
QTd	14,00 [07,00;26,00]	21,00 [8,25;35,00]	0,085
QTp, мс	80,00 [76,00;87,00]	80,00 [74,25;87,00]	0,219
MTWAm, мкВ	14,50 [09,30;27,70]	15,15 [8,90;46,70]	0,705

Дистанция теста 6 минутной ходьбы у исследуемых с ВПС: ДАК была значимо больше ($p=0,001$): - 395,78 [349,55;451,70] метра в отличии от больных с ХРБС – 347,00 [248,30;406,23] метра. Ожидаемо, более высокие значения активности пациентов по ИД ($p=0,001$) были в группе ВПС: ДАК – 55791,50 [46387,00;65920,00] mg^* мин, в сравнении с исследуемыми с ХРБС 43963,00 [29730,00;64731,00] mg^* мин. Разницы по ВАШ одышки не определялось

($p=0,117$): в группе ХРБС - 49,00 [40,00;64,00] мм, в группе ВПС: ДАК – 43,00 [31,00;61,00] мм.

Оценка показателей ТСР (табл. 19) выявило значимое снижение ТО (-1,70 [-2,70-1,40]) в группе исследуемых со ВПС: ДАК, что было аналогично данным по АС. По TS значимой разницы не получено и как в случае АС показатели обеих групп были выше общепризнанных нормальных значений. По значениям ППЖ показатель TotQRSF был статистически значимо ниже в группе ХРБС 87,00 [80,00;98,00] в сравнении с пациентами с ВПС: ДАК (95,00 [84,75;104,50]), находясь в пределах нормальных значений. По остальным показателям ППЖ (RMS40, LAS40) значимой разницы не получено. Значения ППП по показателю PTotal были значимо ниже у исследуемых с ВПС: ДАК (103,00 [98,00;113,00]), вероятно, за счет влияние на миокард предсердий МС; по RMS20 значения практически не различались. Значимых отличий по показателям QTc и QTd не получено. Не было отличий между группами и по показателям МТWA.

НАК. Сравнение исследуемых с ХРБС (МС) и НАК не показало разницы по возрасту между группами, хотя пациенты с НАК и были «старше» на 3 года. Не было разницы и по антропометрическим показателям, за исключением роста, исследуемые с НАК были выше на 2 см (Me [Q1;Q3]): возраст ХРБС (НАК) 56,00 [52,0;64,00] (59,00 [47,00;61,00]) года, $p=0,093$; рост 162,00 [158,00;168,00] (164,00 [156,00;168,00]) см, $p=0,019$; масса тела 73,00 [66,000;82,00] (77,00 [65,00;79,00]) кг, $p=0,833$; ППТ 1,78 [1,69;1,91] (1,83 [1,66;1,88]) м², $p=0,814$; ИМТ 27,68 [25,15;30,67] (27,68 [26,71;27,99]) кг/м², $p=0,263$; ОТ 89,00 [83,00;97,00] (86,00 [80,00;100,00]) см, $p=0,889$; ОБ 104,00 [98,00;111,00] (97,00 [96,00;108,00]) см, $p=0,311$. В реальной клинической практике пациентам с НАК выставлялся диагноз ХРБС, хотя причины недостаточности клапана скорее всего были иные.

По показателям ЭхоКГ линейные размеры и левых и правых отделов сердца были больше (табл. 20) в группе ХРБС. Интересно, что разницы по степени регургитации на АК между группами не было, значит основной вклад вносил в различия между группами вносили МС и митральная недостаточность, реже имеющийся у ряда исследуемых с ХРБС АС. Группы ХРБС (НАК) различались по

частоте регург. на МК (χ^2 -100,794, $p=0,001$): нет регург. – 3,2% (0,0%); регург. 1 ст. – 7,2% (36,8%); регург. 2 ст. – 48,7% (57,9%); регург. 3 ст. – 37,0% (5,3%); регург. 4 ст. – 4,1% (0,0%).

Таблица 20 - Показатели ЭхоКГ при ХРБС и НАК

Показатели ЭхоКГ	ХРБС Ме [Q1;Q3]	НАК Ме [Q1;Q3]	p
Ао, см	3,22 [3,00;3,50]	3,30 [3,20;3,80]	0,001
ЛП, см	4,85 [4,36;5,40]	3,84 [3,40;4,22]	0,001
КДР ЛЖ, см	5,50 [5,00;5,90]	5,40 [5,00;5,70]	0,124
КСР ЛЖ, см	3,50 [3,30;3,90]	3,40 [3,10;3,80]	0,021
ФВ, %	63,00 [59,00;67,00]	65,00 [63,00;68,00]	0,026
ТМЖП, см	1,05 [0,90;1,20]	0,90 [0,83;1,00]	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,00 [0,90;1,20]	1,17 [1,10;1,20]	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,70 [2,40;3,00]	2,40 [2,13;2,86]	0,001
ПП, см	4,70 [4,25;5,30]	4,35 [3,93;4,93]	0,002
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,00 [27,00;40,00]	27,00 [26,00;31,00]	0,001
ММЛЖ, г	256,61 [191,94;333,89]	180,52 [152,61;238,08]	0,001
ИММ, г/м ²	132,61 [106,84;187,28]	97,47 [90,21;122,61]	0,001
КДО	490,76 [369,58;604,92]	464,67 [369,58;604,92]	0,019
КСО	128,55 [108,12;190,67]	128,55 [90,00;176,91]	0,001

В группе с НАК показатели теста 6-минутной ходьбы – 433,58 [248,30;406,23] метра были статистически значимо выше ($p=0,023$), чему исследуемых с ХРБС – 347,00 [248,30;406,23] метра. ИД в группе с НАК значимо ($p=0,001$) превышал (44010,00 [35811,00;137204,00] мг*мин) показатель в группе ХРБС (43963,00 [29730,00;64731,00] мг*мин). Группы значимо не различались ($p=0,142$) по выраженности одышки (по ВАШ), хотя у пациентов с ХРБС она преобладала – 49,00 [40,00;64,00] мм, у пациентов с НАК – 34,00 [21,00;43,00] мм.

Таблица 21 - Показатели ЭКГ высокого разрешения при ХРБС и НАК

Показатели ЭКГ	ХРБС Ме [Q1;Q3]	НАК Ме [Q1;Q3]	p
TO, %	-0,06 [-3,30;0,40]	-0,30 [-2,00-0,20]	0,354
TS, мс/RR	6,10 [3,30;13,00]	4,40 [03,20;15,40]	0,522
TotQRSF, мс	87,00 [80,00;98,00]	81,00 [74,00;101,00]	0,224
RMS40, мкВ	32,00 [26,00;55,00]	32,00 [26,00;55,00]	0,383
LAS40, мс	32,00 [24,00;36,00]	32,00 [24,00;36,00]	0,762
PTotal	124,00 [111,00;138,00]	104,50 [95,25;119,00]	0,001
RMS20, мкВ	3,96 [3,11;4,66]	4,23 [3,41;4,74]	0,055
QTc, мс	419,50 [397,00;435,00]	412,00 [389,00;430,00]	0,075
QTd	14,00 [07,00;26,00]	6,00 [06,00;15,00]	0,001
QTp, мс	80,00 [76,00;87,00]	78,00 [77,00;81,00]	0,001
MTWAm, мкВ	14,50 [09,30;27,70]	8,80 [07,20;13,00]	0,230

Сравнение показателей турбулентности и ППЖ (табл. 21) не выявило разницы между группами, хотя пациенты с НАК имели более низкие значения этих показателей, вероятно, за счет меньшей напряженности миокарда. Что косвенно подтверждается значимо меньшими показателями ППП: по PTotal имелась значимая разница, с меньшими значениями в группе с НАК (104,50 [95,25;119,00]), по показателю RMS20 значимых различий не было. Значения QTd (6,00 [06,00;15,00]) QTp (78,00 [77,00;81,00]), отражающие электрическую систолу желудочков, в группе с НАК были ниже в сравнении с пациентами с ХРБС. Показатели MTWA не отражали разницы в процессах реполяризации между этими группами исследуемых.

Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРБС

4.1. Полиморфизм генов цитокинов (интерлейкина 10 G, 17a, 17f, ФНО-альфа) и толл-подобного рецептора и их вклад в течение заболевания

Частота полиморфизма и соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (с использованием χ^2) была следующей: TNF- α G308G – 81,25 %, TNF- α G308A – 15,62 %, TNF- α A308A – 3,13 % (χ^2 -5,02, p-0,025); IL-10 G1082G – 54,69 %, IL-10 G1082A – 35,94 %, IL-10 A1082A – 9,37 % (χ^2 -3,99, p-0,046); IL-17A G197G – 56,25 %, IL-17A G197A – 31,25 %, IL-17A A197A – 12,50 % (χ^2 -3,99, p-0,045); IL-17F H161H – 93,75 %, IL-17F A161H – 6,25 % (χ^2 -0,13, p-0,715).

Разницы по частоте сопутствующих заболеваний, которые могли влиять на показатели ЭхоКГ (АГ, ФП, СН) и частоте назначения иАПФ/БРА, β -блокаторов, спиронолактона между исследуемыми по генотипам не было. Критериями исключения были: оперативные вмешательства на клапанах сердца, имплантация кардиостимулятора, наличие СД, установленного диагноза ХОБЛ или БА.

У исследуемых гетерозигот TNF- α G308A на ЭхоКГ (табл. 22) были наибольшие размеры ЛП ($5,66 \pm 0,42$ (SEM) см), площади левого AV отверстия ($1,75 \pm 0,06$ (SEM) см²). В группе гомозигот TNF- α A308A были минимальные линейные размеры ЛП ($4,57 \pm 0,10$ (SEM) см) и максимальные ЛЖ (КДР $5,80 \pm 0,22$ (SEM) см, КСР $3,93 \pm 0,27$ (SEM) см). У гомозигот TNF- α G308G отмечались минимальные размеры левого AV отверстия ($1,52 \pm 0,04$ (SEM) см²) и линейные размеры ЛЖ (КДР $5,59 \pm 0,06$ (SEM) см, КСР $3,69 \pm 0,06$ (SEM) см) и наибольшие значения ПП ($4,80 \pm 0,11$ (SEM) см), ПЖ ($2,75 \pm 0,05$ (SEM) см). У гомозигот TNF- α G308G были минимальные результаты теста 6-минутной ходьбы $318,96$ ($305,11; 332,81$) метра, максимальная дистанция у гомозигот TNF- α A308A $370,88$ ($322,72; 419,02$) метра, промежуточные значения у гетерозигот TNF- α G308A $349,85$ ($325,42; 374,27$) метра, но разница была статистически незначима (p=0,092).

При сравнении результатов по ЭД (табл. 23) наихудшие значения выявлены в группе гомозигот A308A по крупным проводящим артериям. В группе

гомозигот А308А была наибольшая жесткость сосудистой стенки, пациенты G308G и G308А имели близкие значения показателя с меньшей выраженностью сосудистой жесткости. А вот возраст сосудистой стенки был наибольший в группе гетерозигот G308А.

Таблица 22 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме TNF- α G308А

Показатели ЭхоКГ	TNF- α G308G М (95% ДИ)	TNF- α G308А М (95% ДИ)	TNF- α А308А М (95% ДИ)	р
Ао, см	3,35 (3,27;3,43)	3,43 (3,26;3,60)	3,54 (3,41;3,67)	0,001
ЛП, см	4,94 (4,84;5,03)	4,47 (4,18;4,78)	4,57 (4,32;4,81)	0,007
КДР ЛЖ, см	5,59 (5,47;5,70)	5,76 (5,21;6,31)	5,80 (5,26;6,33)	0,004
КСР ЛЖ, см	3,69 (3,58;3,81)	3,80 (3,43;4,17)	3,93 (3,28;4,57)	0,179
ФВ, %	61,7 (60,4;63,0)	62,2 (60,7;63,7)	60,0 (52,9;67,2)	0,957
ТМЖП, см	1,01 (0,96;1,06)	0,91 (0,82;1,00)	1,02 (0,91;1,12)	0,057
ТЗСЛЖ, см	1,02 (0,98;1,07)	0,91 (0,82;1,00)	0,95 (0,91;0,99)	0,002
ПЗР ПЖ, см	2,75 (2,65;2,85)	2,30 (2,10;2,50)	2,40 (2,31;2,49)	0,001
ПП, см	4,80 (4,57;5,03)	4,10 (3,81;4,39)	4,78 (4,57;4,98)	0,001
SMo, см ²	1,52 (1,44;1,60)	1,75 (1,61;1,89)	1,55 (1,24;1,86)	0,047
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,0 (28,9;35,1)	41,0 (32,7;49,3)	26,0 (24,2;27,8)	0,001
МК регург., ст.	2,31 (2,22;2,40)	1,94 (1,61;2,26)	2,00 (2,00;2,00)	0,008
АК регург., ст.	2,22 (2,13;2,31)	2,17 (1,75;2,58)	2,75 (2,53;2,97)	0,036
ТК регург., ст.	2,09 (1,99;2,19)	1,75 (1,45;2,05)	2,00 (2,00;2,00)	0,078

Значимая разница в показателях получена по обструктивным показателям с минимальными значениями в группе гомозигот А308, наилучшие показатели отмечались в группе гетерозигот G308А (табл. 24). По рестриктивным показателям статистически значимой разницы не получено, отличались только значения РО выдоха.

Таблица 23 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме TNF- α G308A

Показатели ЭД	TNF- α G308G М (95% ДИ)	TNF- α G308A М (95% ДИ)	TNF- α A308A М (95% ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,74 (1,61;1,88)	1,72 (1,58;1,86)	1,75 (1,53;1,97)	0,489
Сдвиг фаз между каналами, мс	-7,63 (-8,94;-6,32)	-6,97 (-8,19;-5,75)	-7,80 (-15,40;-0,20)	0,033
AIp75, %	11,71 (9,70;13,73)	12,08 (8,01;16,15)	16,10 (11,99;20,21)	0,036
Возраст сосудистой стенки, лет	64,50 (61,84;67,16)	113,20 (70,40;156,00)	79,50 (76,37;82,63)	0,012

Таблица 24 - Разница в показателях спирометрии у исследуемых с TNF- α G308A

Показатели ФВД	TNF- α G308G М (95% ДИ)	TNF- α G308A М (95% ДИ)	TNF- α A308A М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	71,7 (69,6;73,8)	77,1 (73,2;81,0)	64,50 (50,7;78,4)	0,045
ОФВ1, %	78,8 (76,4;81,1)	86,5 (83,4;89,5)	76,5 (61,8;91,3)	0,026
ПОС, %	97,62 (94,16;101,08)	111,01 (103,97;118,05)	112,50 (86,13;138,87)	0,020
Ровд, %	85,1 (81,5;88,8)	89,9 (82,5;97,3)	88,5 (79,1;97,9)	0,611
Ровыд, %	22,0 (18,4;25,6)	24,0 (16,3;31,6)	8,0 (0,9;15,2)	0,030
ЕВ, %	109,64 (105,21;114,06)	104,33 (94,80;113,85)	117,00 (101,81;132,19)	0,160
ЖЕЛ, %	84,2 (80,8;87,6)	87,5 (79,7;95,4)	88,5 (79,1;97,9)	0,880
МВЛ, %	64,7 (62,0;67,4)	64,9 (60,6;69,3)	69,50 (66,4;72,6)	0,150

При оценке полиморфизма гена IL-10 (табл. 25) у исследуемых гомозигот A1082A выявлены минимальные значения показателей гипертрофии ЛЖ (ТМЖП $0,85 \pm 0,02$ (SEM) см, ТЗСЛЖ $0,85 \pm 0,02$ (SEM) см). Максимальные показатели

гипертонии были у гомозигот G1082G (ТМЖП $1,13 \pm 0,04$ (SEM) см, ТЗСЛЖ $1,10 \pm 0,03$ (SEM) см), у них же отмечена наибольшая площадь левого AV отверстия ($1,64 \pm 0,04$ (SEM) см²). В группе гетерозигот IL-10 G1082A были минимальные значения давления на ТК ($30,00 \pm 0,77$ (SEM) мм рт.ст. и площади левого AV отверстия ($1,40 \pm 0,06$ (SEM) см²).

Таблица 25 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме IL-10 G1082A

Показатели ЭхоКГ	IL-10 G1082G М (95% ДИ)	IL-10 G1082A М (95% ДИ)	IL-10 A1082A М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,41 (3,32;3,49)	3,20 (3,07;3,32)	3,58 (3,39;3,77)	0,001
ЛП, см	5,11 (4,85;5,37)	4,92 (4,66;5,17)	4,99 (4,75;5,23)	0,313
КДР ЛЖ, см	5,62 (5,43;5,81)	5,70 (5,50;5,99)	5,48 (5,31;5,66)	0,160
КСР ЛЖ, см	3,68 (3,52;3,85)	3,82 (3,62;4,03)	3,68 (3,52;3,83)	0,995
ФВ, %	62,6 (61,4;63,8)	60,2 (57,4;63,0)	61,2 (59,5;63,0)	0,110
ТМЖП, см	1,13 (1,05;1,22)	1,08 (1,03;1,12)	0,85 (0,81;0,88)	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,10 (1,04;1,16)	1,02 (0,96;1,07)	0,85 (0,81;0,88)	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,72 (2,61;2,83)	2,92 (2,69;3,15)	2,75 (2,62;2,88)	0,791
ПП, см	4,63 (4,36;4,89)	4,85 (4,62;5,08)	4,37 (4,14;4,59)	0,007
SMo, см ²	1,64 (1,55;1,73)	1,40 (1,28;1,52)	1,56 (1,38;1,74)	0,018
Давление на ТК, мм рт.ст.	34,5 (32,5;36,5)	30,0 (28,4;31,6)	36,8 (29,3;44,2)	0,001
МК регург., ст.	2,38 (2,27;2,49)	2,18 (2,01;2,34)	1,94 (1,71;2,17)	0,002
АК регург., ст.	2,36 (2,22;2,49)	2,03 (1,91;2,15)	2,42 (2,22;2,61)	0,001
ТК регург., ст.	2,00 (1,8;2,12)	2,03 (1,84;2,21)	2,33 (2,01;2,65)	0,100

Значимой разницы в тесте 6-минутной ходьбы между группами пациентов не выявлено ($p=0,885$), хотя минимальная дистанция была в группе гомозигот A1082A - 312,43 (279,80;345,05) метра, максимальная у гетерозигот 330,95 (310,42;351,48) метра, промежуточный показатель у гомозигот G1082G - 325,75 (ДИ 309,21;342,29) метра.

По ЭД лучшие значения, как в мелких резистивных артериях, так и в крупных проводящих артериях, отмечались у пациентов в группе G1082G (табл. 26): индекс окклюзии достигал 1,82 (1,69;1,95), а значения сдвига фаз между каналами -5,79 (-7,13;-4,46). Показатели жесткости сосудистой стенки были наихудшими у гомозигот A1082A (A_{IP}75 16,00 (10,75;21,25)), а наилучшие в группе G1082A.

Таблица 26 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме IL-10 G1082A

Показатели ЭД	IL-10 G1082G М (95% ДИ)	IL-10 G1082A М (95% ДИ)	IL-10 A1082A М (95% ДИ)	р
Индекс окклюзии по амплитуде	1,82 (1,69;1,95)	1,54 (1,32;1,77)	1,72 (1,48;1,96)	0,001
Сдвиг фаз между каналами, мс	-5,79 (-7,13;-4,46)	-10,01 (-12,01;-80,01)	-10,68 (-12,64;-8,73)	0,001
A _{IP} 75, %	12,07 (9,95;14,19)	9,24 (5,63;12,86)	16,00 (10,75;21,25)	0,006
Возраст сосудистой стенки, лет	65,00 (62,10;67,91)	64,78 (60,75;68,81)	74,50 (66,88;82,12)	0,088

Значения обструктивных и рестриктивных показателей в группах значимо различались. Так наименьшие значения ФЖЕЛ, ОФВ1 и ЖЕЛ были у гетерозигот G1082A, а показатели МВЛ в этой группе были наибольшие (табл. 27).

Таблица 27 - Основные показатели спирометрии у исследуемых с IL-10 G1082A

Показатели	IL-10 G1082G М (95% ДИ)	IL-10 G1082A М (95% ДИ)	IL-10 A1082A М (95% ДИ)	р
ФВД				
ФЖЕЛ, %	73,9 (71,1;76,8)	67,8 (65,5;70,1)	78,3 (73,8;82,7)	0,001
ОФВ1, %	81,2 (78,0;84,5)	75,4 (72,6;78,1)	87,1 (83,7;90,4)	0,002

ОФВ1/ФЖЕЛ	118,82 (116,96;120,67)	118,37 (116,46;120,29)	119,98 (117,17;122,79)	0,287
ПОС, %	103,14 (98,55;107,73)	98,12 (93,22;103,02)	95,39 (86,38;104,41)	0,210
Ровд, %	89,9 (85,6;94,2)	78,3 (72,9;83,6)	90,5 (82,9;98,1)	0,033
Ровыд, %	20,2 (15,3;25,0)	25,3 (20,3;30,4)	18,9 (15,6;25,2)	0,028
ЕВ, %	118,72 (114,13;123,31)	97,33 (90,00;104,67)	115,10 (106,10;124,10)	0,001
ЖЕЛ, %	91,9 (88,2;95,6)	76,0 (70,9;81,0)	87,8 (80,7;94,9)	0,004
МВЛ, %	63,7 (59,7;67,8)	68,2 (65,5;71,0)	61,0 (56,5;65,5)	0,033

Таблица 28 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме IL-17A G197A

Показатели ЭхоКГ	IL-17A G197G М (95% ДИ)	IL-17A G197A М (95% ДИ)	IL-17A A197A М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,29 (3,30;3,38)	3,38 (3,26;3,51)	3,65 (3,50;3,80)	0,001
ЛП, см	5,07 (4,81;5,33)	4,93 (4,71;5,14)	5,10 (4,83;5,36)	0,154
КДР ЛЖ, см	5,64 (5,47;5,80)	5,49 (5,23;5,74)	5,81 (5,54;6,07)	0,007
КСР ЛЖ, см	3,72 (3,58;3,85)	3,70 (3,43;3,97)	3,78 (3,55;4,01)	0,151
ФВ, %	61,9 (60,4;63,4)	60,0 (57,6;62,4)	63,8 (62,2;65,4)	0,156
ТМЖП, см	1,04 (1,00;1,09)	1,05 (1,00;1,10)	0,99 (0,93;1,04)	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,00 (0,95;1,04)	1,08 (1,00;1,15)	0,99 (0,94;1,03)	0,029
ПЗР ПЖ, см	2,47 (2,34;2,59)	2,71 (2,53;2,89)	2,93 (2,71;3,15)	0,254
ПП, см	4,29 (4,21;4,36)	4,58 (4,18;4,97)	4,88 (4,35;5,42)	0,001
SMo, см ²	1,58 (1,48;1,68)	1,51 (1,42;1,60)	1,56 (1,43;1,69)	0,578
Давление на ТК, мм рт.ст.	34,3 (31,9;36,7)	32,6 (30,7;34,5)	32,7 (28,9;36,5)	0,001
МК регург., ст.	2,30 (2,17;2,42)	2,11 (1,98;2,23)	2,43 (2,12;2,74)	0,049
АК регург., ст.	2,18 (2,08;2,28)	2,21 (2,02;2,41)	2,60 (2,42;2,78)	0,011
ТК регург., ст.	1,96 (1,82;2,10)	2,13 (1,97;2,29)	2,14 (1,89;2,40)	0,202

В группе пациентов, гомозиготных по IL-17A A197A (табл. 28), были большими линейные размеры ЛЖ (КДР $5,81 \pm 0,13$ (SEM) см, КСР $3,78 \pm 0,11$ (SEM) см), ПЖ $2,93 \pm 0,10$ (SEM) см и предсердий: ЛП $5,10 \pm 0,13$ (SEM) см, ПП $4,88 \pm 0,24$ (SEM) см, хотя не по всем показателям достигнута статистическая значимость. Различий по площади левого AV отверстия не получено. Толщина миокарда ЛЖ была наибольшей в группе гетерозигот G197A: ТМЖП $1,05 \pm 0,02$ (SEM) см, ТЗСЛЖ $1,08 \pm 0,03$ (SEM) см и наименьшей и гомозигот A197A. Дистанция теста 6-минутной ходьбы между группами статистически значимо не отличалась ($p=0,346$): IL-17A G197G 328,57 (312,57;344,58) метра, IL-17A G197A - 317,90 (298,25;337,54) метра, IL-17A A197A - 336,86 (293,94;379,79) метра.

По ЭД наилучшие показатели отмечались в группе гомозигот A197A в системе крупных проводящих артерий, а в системе мелких резистивных артерий, наоборот, наилучший показатель был у гомозигот G197G (табл. 29).

Таблица 29 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме IL-17A G197A

Показатели ЭД	IL-17A G197G М (95% ДИ)	IL-17A G197A М (95% ДИ)	IL-17A A197A М (95% ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,71 (1,56;1,86)	1,75 (1,56;1,94)	2,23 (1,94;2,51)	0,001
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,25 (-8,36;-4,14)	-9,69 (-11,56;-7,83)	-11,63 (-14,45;-8,80)	0,039
AIp75, %	11,55 (8,84;14,27)	11,86 (8,34;15,38)	16,90 (13,75;20,05)	0,001
Возраст сосудистой стенки, лет	66,91 (62,08;71,74)	65,67 (61,52;69,81)	77,75 (72,79;82,71)	0,080

Никакой значимой разницы по показателям спирометрии (табл. 30) между группами исследуемых IL-17A G197A не было, за исключением значений EB, что

может говорить об отсутствии влияния единичных нуклеотидных замен на значения ФВД.

Таблица 30 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с IL-17A G197A

Показатели ФВД	IL-17A G197G М (95% ДИ)	IL-17A G197A М (95% ДИ)	IL-17A A197A М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	71,5 (68,9;74,1)	73,7 (70,4;77,0)	72,2 (68,2;76,3)	0,570
ОФВ1, %	80,7 (78,0;83,4)	79,0 (75,4;82,6)	79,4 (73,6;85,3)	0,803
ОФВ1/ ФЖЕЛ	121,16 (119,87;122,77)	115,55 (113,16;117,94)	117,90 (113,71;122,09)	0,002
ПОС, %	101,88 (97,38;106,39)	97,67 (92,57;102,78)	101,37 (92,28;110,46)	0,844
Ровд, %	86,8 (82,6;91,1)	84,6 (79,1;90,1)	87,9 (80,8;94,9)	0,612
Ровыд, %	20,8 (17,2;24,5)	21,9 (15,9;27,9)	25,8 (14,0;37,7)	0,089
ЕВ, %	109,04 (103,27;114,81)	110,56 (104,28;116,84)	118,82 (110,90;126,74)	0,035
ЖЕЛ, %	83,89 (79,9;87,9)	87,0 (81,7;92,3)	90,24 (84,0;96,5)	0,545
МВЛ, %	67,3 (64,5;70,2)	64,1 (59,4;68,9)	55,8 (49,5;62,1)	0,060

Гомозигот A161A по IL-17F среди исследуемых не было. У гетерозигот A161H (табл. 31) отмечались большие размеры ЛЖ (КДР $6,31 \pm 0,24$ (SEM) см, КСР $4,10 \pm 0,19$ (SEM) см) в сравнении с гомозиготами H161H (КДР $5,58 \pm 0,054$ (SEM) см, КСР $3,68 \pm 0,04$ (SEM) см), хотя по КСР статистическая значимость различий не получена. Также у исследуемых с A161H отмечались более высокие показатели толщины миокарда ЛЖ: ТМЖП, $1,18 \pm 0,07$ (SEM) см, ТЗСЛЖ, $1,10 \pm 0,04$ (SEM) см и линейные размеры ПЖ - $2,98 \pm 0,01$ (SEM) см.

У гомозигот H161H были статистически значимо увеличены предсердия: ПП, $4,56 \pm 0,10$ (SEM) см, ЛП $4,88 \pm 0,06$ (SEM) см. Увеличение последнего вероятно обусловлено меньшей SMO - $1,73 \pm 0,04$ (SEM) см² в сравнении с группой

A161H - $1,83 \pm 0,07$ (SEM) см^2 , однако по SMO значимой разницы в группах не получено. Результаты теста 6-минутной ходьбы показали значимое ($p=0,030$) снижение дистанции в группе H161H ($322,23 \pm 6,40$ (SEM) метра) в сравнении с гетерозиготами A161H ($371,41 \pm 27,11$ (SEM) метра).

Таблица 31 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме IL-17F A161H

Показатели ЭхоКГ	IL-17F H161H М (95 % ДИ)	IL-17F A161H М (95 % ДИ)	p
Ао, см	3,31 (3,26;3,36)	3,75 (3,52;3,97)	0,001
ЛП, см	4,88 (4,75;5,00)	4,63 (4,07;4,19)	0,004
КДР ЛЖ, см	5,58 (5,47;5,68)	6,31 (5,80;6,83)	0,004
КСР ЛЖ, см	3,68 (3,60;3,77)	4,10 (3,68;4,52)	0,188
ФВ, %	61,9 (60,94;62,75)	62,0 (58,75;65,25)	0,263
ТМЖП, см	1,01 (0,98;1,05)	1,18 (1,02;1,33)	0,001
ТЗСЛЖ, см	0,99 (0,96;1,03)	1,10 (1,01;1,19)	0,033
ПЗР ПЖ, см	2,67 (2,60;2,74)	2,98 (2,95;3,00)	0,001
ПП, см	4,56 (4,37;4,75)	4,10 (3,93;4,37)	0,001
SMO, см^2	1,73 (1,66;1,80)	1,83 (1,67;1,98)	0,185
Давление на ТК, мм рт.ст.	31,5 (30,17;32,87)	34,5 (25,12;43,88)	0,001
МК регург., ст.	2,22 (2,13;2,31)	2,63 (2,27;2,98)	0,022
АК регург., ст.	2,18 (2,09;2,26)	2,88 (2,76;2,99)	0,001
ТК регург., ст.	2,01 (1,91;2,11)	3,00 (3,00;3,00)	0,001

Сравнение групп значимо лучшие значения индекса окклюзии у гомозигот H161H и сдвига фаз между каналами у гетерозигот A161H (табл. 32). Последних были лучше и показатели индекса аугментации, а также возраст сосудистой стенки.

Таблица 32 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме IL-17F A161H

Показатели ЭД	IL-17F H161H М (95 % ДИ)	IL-17F A161H М (95 % ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,72 (1,62;1,82)	1,30 (1,16;1,44)	0,001
Сдвиг фаз между каналами, мс	-7,91 (-9,02;-6,80)	-5,70 (-7,96;-3,44)	0,001
AIp75, %	12,43 (10,50;14,37)	9,80 (7,82;11,78)	0,015
Возраст сосудистой стенки, лет	67,40 (64,86;69,94)	56,33 (52,73;59,94)	0,030

По значениям спирометрических (табл. 33) показателей гетерозиготы A161H имели нормальные и статистически значимо лучшие обструктивные показатели (ОФВ1, ФЖЕЛ) в сравнении с гомозиготами H161H. Рестриктивные показатели спирометрии практически не различались, за исключением EB.

Таблица 33 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с IL-17F A161H

Показатели ФВД	IL-17F H161H М (95 % ДИ)	IL-17F A161H М (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	72,42 (70,61;74,23)	86,06 (78,50;93,61)	0,003
ОФВ1, %	80,10 (78,03;82,17)	91,70 (89,54;93,87)	0,004
ОФВ1/ ФЖЕЛ	118,77 (117,48;120,05)	117,55 (110,25;124,85)	0,383
ПОС, %	100,76 (97,61;103,92)	99,71 (73,77;125,66)	0,393
Ровд, %	86,12 (83,03;89,22)	84,70 (62,65;106,75)	0,566
Ровыд, %	21,84 (18,61;25,06)	26,00 (2,76;49,24)	0,118
EB, %	106,99 (103,99;110,91)	141,74 (138,82;144,65)	0,001
ЖЕЛ, %	84,51 (81,53;87,50)	84,70 (62,65;106,75)	0,403
МВЛ, %	64,88 (62,40;67,36)	66,70 (63,94;69,46)	0,363

Толл 2 TLR2. Частота Arg753Arg – 90,62% (116 исследуемых), Arg753Gln – 9,38% (12 исследуемых). Пациентов с Gln753Gln среди исследуемых с ХРБС не было, частота генотипов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,310$, $p=0,578$). Учитывая влияние единичных нуклеотидных замен TLR на иммунитет при бактериальных инфекциях и лежащую в основе ХРБС стрептококковую инфекцию было интересно оценить вклад полиморфизма TLR2 Arg753Gln на показатели исследуемых с ХРБС.

Таблица 34 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме TLR2 Arg753Gln

Показатели ЭхоКГ	Arg753Arg М (95% ДИ)	Arg753Gln М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,33 (3,27;3,40)	3,56 (3,42;3,70)	0,001
ЛП, см	4,98 (4,83;5,13)	5,20 (5,08;5,32)	0,040
КДР ЛЖ, см	5,60 (5,48;5,72)	5,46 (5,20;5,72)	0,135
КСР ЛЖ, см	3,69 (3,60;3,78)	3,58 (3,31;3,85)	0,711
ФВ, %	61,9 (61,01;62,85)	62,2 (59,38;65,02)	0,952
ТМЖП, см	1,02 (0,98;1,05)	1,018 (0,92;1,12)	0,007
ТЗСЛЖ, см	1,00 (0,97;1,04)	0,98 (0,82;1,14)	0,070
ПЗР ПЖ, см	2,66 (2,59;2,72)	3,10 (2,90;3,30)	0,001
ПП, см	4,54 (4,33;4,74)	4,40 (4,10;4,70)	0,004
SMo, см ²	1,73 (1,66;1,80)	1,70 (1,61;1,79)	0,182
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,3 (30,86;33,66)	27,0 (25,57;28,43)	0,001
МК регург., ст.	2,54 (2,16;2,35)	2,20 (1,84;2,56)	0,419
АК регург., ст.	2,22 (2,08;2,36)	2,25 (2,03;2,47)	0,001
ТК регург., ст.	2,03 (1,84;2,21)	1,75 (1,52;1,97)	0,036
ММЛЖ, г	294,72 (271,72;317,72)	296,86 (191,84;401,88)	0,349
ИММЛЖ, г/м ²	156,85 (144,55;169,15)	160,05 (101,88;218,23)	0,630

Оказалось, что никакой разницы по SMO между исследуемыми группами не было (табл. 34). Да и по другим основным показателям ЭхоКГ разницы не было. В случае статистически значимой разницы между показателями, результаты сильно не отличались: ТМЖП (Arg753Arg - 1,02 (0,98;1,05), Arg753Gln - 1,018 (0,92;1,12)); ЛП (Arg753Arg - 4,98 (4,83;5,13), Arg753Gln - 5,20 (5,08;5,32)); регург. АК (Arg753Arg - 2,22 (2,08;2,36), Arg753Gln - 2,25 (2,03;2,47)); регург. ТК (Arg753Arg - 2,03 (1,84;2,21), Arg753Gln - 1,75 (1,52;1,97)). Вклада в дистанцию тест 6 минутной ходьбы полиморфизма TLR2 Arg753Gln не выявлено ($p=0,168$): Arg753Arg – $314,75 \pm 6,88$ (SEM) метра, Arg753Gln – $389,69 \pm 19,92$ (SEM) метра.

Таблица 35 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме TLR2 Arg753Gln

Показатели ЭД	Arg753Arg М (95% ДИ)	Arg753Gln М (95% ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,82 (1,70;1,94)	1,60 (1,15;2,05)	0,618
Сдвиг фаз между каналами, мс	-8,67 (-10,05;-7,29)	-7,40 (-9,99;-4,81)	0,003
AIp75, %	12,94 (10,85;15,03)	6,75 (6,08;7,42)	0,002
Возраст сосудистой стенки, лет	69,80 (67,05;72,55)	45,00 (44,11;45,89)	0,002

Интересными оказались результаты оценки ЭД в группах полиморфизма TLR2 Arg753Gln (табл. 35). Прямую взаимосвязь с ХРБС выявить в полученных значениях сложно, однако, учитывая имеющуюся воспалительную теорию атеросклероза получается следующая картина.

Группа гомозигот Arg753Arg имела худшие значения сдвига фаз между каналами (-8,67 (-10,05;-7,29)), т.е. более выраженные изменения в крупных проводящих артериях, чем Arg753Gln (-7,40 (-9,99;-4,81)). В этой же группе (Arg753Arg) были лучше показатели индекса окклюзии по амплитуде (1,82 мс (1,70;1,94)), однако результат отличался от Arg753Gln (1,60 мс (1,15;2,05))

незначимо. Также для исследуемых с TLR2 Arg753Arg оказались характерными большая жесткость сосудистой стенки (AIP75 12,94% (10,85;15,03)) и возраст сосудистой стенки - 69,80 года (67,05;72,55) в сравнении с гетерозиготами Arg753Gln (AIP75 6,75% (6,08;7,42) и 45,00 (44,11;45,89) лет).

Таблица 36 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с TLR2 Arg753Gln

Показатели ФВД	Arg753Arg М (95% ДИ)	Arg753Gln М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	71,04 (66,15;72,94)	84,16 (79,68;88,65)	0,001
ОФВ1, %	79,05 (76,87;81,23)	88,18 (84,40;91,96)	0,020
ОФВ1/ ФЖЕЛ	119,44 (118,20;120,67)	113,25 (108,59;117,91)	0,009
ПОС, %	100,85 (97,57;104,13)	95,83 (84,43;107,24)	0,840
Ровд, %	84,88 (81,60;88,17)	96,45 (86,73;106,18)	0,046
Ровыд, %	21,29 (18,08;24,51)	25,93 (13,93;37,93)	0,043
ЕВ, %	108,56 (104,43;112,68)	122,30 (113,63;130,97)	0,011
ЖЕЛ, %	83,83 (80,73;86,92)	93,78 (85,40;102,16)	0,106
МВЛ, %	64,42 (61,92;66,91)	68,69 (60,89;76,49)	0,244

Неожиданными оказались изменения в группах по данным оценки функции внешнего дыхания (табл. 36). Группа гомозигот Arg753Arg имела значимо более низкие показатели обструктивных изменений в легких (ФЖЕЛ 71,04% (66,15;72,94), ОФВ1 79,05 % (76,87;81,23)) в сравнении с группой Arg753Gln (ФЖЕЛ 84,1% (79,68;88,65), ОФВ1 88,18% (84,40;91,96)). В группе гомозигот Arg753Arg оказались и более низкие значения рестриктивных показателей. И хотя по основному из них – ЖЕЛ различия были незначимы (Arg753Arg - 83,83% (80,73;86,92), Arg753Gln - 93,78% (85,40;102,16)). Остальные рестриктивные показатели были больше в группе Arg753Gln (Ровд, Ровыд, ЕВ).

4.2 Полиморфизм генов ангиотензина, β 1-адренорецептора, цитохрома P450 и влияние на прогрессирование заболевания

Частота полиморфизма и соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (с использованием χ^2) были следующими: Thr174Thr - 78,13%, Thr174Met - 14,06%, Met174Met - 7,81% (χ^2 -29,84, p-0,001); Met235Met - 26,56%, Met235Thr - 53,13%, Thr235Thr - 20,31% (χ^2 -0,57, p-0,451); A1166A - 53,91%, A1166C - 35,94%, C1166C - 10,15% (χ^2 -5,02, p-0,025). Критериями исключения было: оперативное вмешательство на клапанах или имплантация кардиостимулятора, СД, БА, ХОБЛ. Исследуемые были сопоставимы по полу, росту, массе тела и возрасту, только в группе Met235Thr по возрасту различия были значимы. По частоте сопутствующих заболеваний, которые могли влиять на результаты ЭхоКГ группы также были сопоставимы: АГ (Thr174Met - χ^2 -4,00, p-0,135; Met235Thr - χ^2 -2,30, p-0,316; A1166C - χ^2 -1,50, p-0,472); СН (Thr174Met - χ^2 -3,48, p-0,176; Met235Thr - χ^2 -0,248, p-0,883; A1166C - χ^2 -2,28, p-0,319); ФП (Thr174Met - χ^2 -2,38, p-0,305; Met235Thr - χ^2 -2,30, p-0,316; A1166C - χ^2 -4,46, p-0,107). Частота назначения основных препаратов для лечения ХСН в группах не различались.

Частоты генотипов Thr174Met и A1166C у исследуемых с ХРБС отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга, частота Met235Thr соответствовала популяционному равновесию. Для исследуемых гомозигот Met174Met с полиморфизмом ангиотензина-1 в гене AGT в 174 положении были характерны (табл. 37) значимо меньшие показатели как линейных размеров ЛЖ (КДР 4,51 (4,09;4,93) см, КСР 3,1 (2,92;3,29) см), так и значения гипертрофии ЛЖ (0,86 (0,80;0,93) см, ТЗСЛЖ 0,85 (0,80;0,89) см). А вот для гетерозиготных исследуемых Thr174Met показатели гипертрофии ЛЖ были ниже (ТМЖП 1,0 (0,87;1,13) см, ТЗСЛЖ 0,98 (0,85;1,11), чем в группе Thr174Thr, зато были максимальными значения линейных размеров ЛЖ (КДР 5,80 (5,50;6,10) см, КСР 4,06 (3,70;4,42) см) и ЛП (5,03 (4,67;5,39) см), хотя для последних статистическая значимость не достигнута.

Таблица 37 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Thr174Met

Показатели	Thr174Thr	Thr174Met	Met174Met	p
ЭхоКГ	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	
Ао, см	3,40 (3,34;3,46)	3,55 (3,41;3,69)	3,15 (3,07;3,22)	0,001
ЛП, см	4,93 (4,71;5,15)	5,03 (4,67;5,39)	4,51 (4,09;4,93)	0,182
КДР ЛЖ, см	5,79 (5,50;6,09)	5,80 (5,50;6,10)	4,90 (4,56;5,24)	0,004
КСР ЛЖ, см	3,83 (3,50;4,16)	4,06 (3,70;4,42)	3,10 (2,92;3,29)	0,002
ФВ, %	62,6 (61,7;63,5)	58,0 (55,4;60,6)	65,8 (64,7;66,9)	0,005
ТМЖП, см	1,02 (0,96;1,07)	1,0 (0,87;1,13)	0,86 (0,80;0,93)	0,025
ТЗСЛЖ, см	1,01 (0,96;1,07)	0,98 (0,85;1,11)	0,85 (0,80;0,89)	0,006
ПЗР ПЖ, см	3,11 (2,95;3,27)	2,73 (2,51;2,95)	2,46 (2,34;2,58)	0,343
ПП, см	4,88 (4,68;5,09)	4,43 (3,99;4,87)	3,93 (3,55;4,32)	0,063
SMo, см ²	1,63 (1,51;1,75)	1,71 (1,35;2,07)	1,95 (1,69;2,21)	0,203
Давление на ТК, мм рт.ст.	34,06 (31,48;36,65)	33,00 (28,11;37,89)	28,00 (24,25;31,75)	0,251
МК регург., ст.	2,28 (2,17;2,38)	2,06 (1,87;2,26)	2,30 (2,11;2,49)	0,241
АК регург., ст.	2,28 (2,18;2,37)	2,07 (1,85;2,29)	2,00 (2,00;2,00)	0,161
ТК регург., ст.	2,18 (2,07;2,29)	1,69 (1,48;1,89)	2,05 (1,95;2,15)	0,001

С учетом ЧСС и АД, которые могут влиять на дилатацию полостей сердца и гипертрофию, при регрессионном анализе по влиянию на КСР для группы Thr174Met получен $B=0,299$ ($p=0,019$, $R^2=0,193$); для группы Thr174Thr влияния не получено $p=0,103$. Для КДР значимости B также не получено (Thr174Met $B=0,152$, $p=0,312$; Thr174Thr $B=-0,310$, $p=0,121$), как и для ТМЖП и ТЗСЛЖ. По результатам оценки SMO статистически значимой разницы не получено, хотя минимальные показатели площади были в группе гомозигот Thr174Thr (1,63 (1,51;1,75) см²), а максимальная площадь в группе гомозигот Met174Met (1,95 (1,69;2,21) см²). При регрессионном анализе с учетом SMO для КДР $B=0,1460$ ($p=0,166$), а для КСР $B=0,070$ ($p=0,426$). Не получено разницы и по дистанции теста 6-минутной ходьбы в группах ($p=0,651$), хотя наименьшая дистанция была у

гомозигот Met174Met – 308,42 (259,60;357,24) метра, а наибольшая в группе Thr174Thr 328,11 (314,59;341,11) метра. Дистанция у гетерозигот Thr174Met составила 325,65 (294,49;356,81) метра.

Таблица 38 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Met235Thr

Показатели	Met235Met	Met235Thr	Thr235Thr	p
ЭхоКГ	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	
Ао, см	3,41 (3,26;3,57)	3,34 (3,27;3,41)	3,46 (3,37;3,56)	0,001
ЛП, см	4,93 (4,51;5,35)	4,84 (4,53;5,14)	5,01 (4,77;5,25)	0,015
КДР ЛЖ, см	5,30 (4,95;5,64)	5,60 (5,37;5,84)	5,68 (5,51;5,86)	0,113
КСР ЛЖ, см	3,50 (3,16;-3,83)	3,76 (3,56;3,96)	3,70 (3,55;3,85)	0,211
ФВ, %	62,9 (61,0;64,8)	61,7 (60,6;62,9)	63,1 (62,0;64,2)	0,469
ТМЖП, см	1,13 (0,91;1,35)	1,11 (1,05;1,17)	0,88 (0,81;0,95)	0,008
ТЗСЛЖ, см	1,07 (0,93;1,22)	1,08 (1,00;1,16)	0,88 (0,81;0,95)	0,026
ПЗР ПЖ, см	2,89 (2,77;3,01)	2,53 (2,42;2,65)	3,06 (2,90;3,22)	0,001
ПП, см	4,92 (4,44;5,40)	4,47 (4,13;4,81)	4,80 (4,50;5,09)	0,068
SMo, см ²	1,59 (1,44;1,73)	1,70 (1,54;1,85)	1,68 (1,40;1,96)	0,958
Давление на ТК, мм рт.ст.	42,6 (37,45;47,75)	31,72 (29,26;34,18)	28,00 (25,99;30,01)	0,001
МК регург., ст.	2,43 (2,20;2,66)	2,19 (2,10;2,29)	2,19 (1,98;2,40)	0,077
АК регург., ст.	2,60 (2,46;2,74)	2,12 (2,01;2,22)	2,19 (1,96;2,41)	0,001
ТК регург., ст.	2,21 (2,02;2,39)	1,94 (1,81;2,08)	2,13 (1,91;2,34)	0,063

У гетерозигот Met235Thr (табл. 38) отмечались минимальные линейные размеры ЛП (3,34 (3,27;3,41) см) и ПЖ (2,53 (2,42;2,65) см), с наибольшими размерами ТЗСЛЖ (1,08 (1,00;1,16) см). А у гомозигот Thr235Thr минимальные показатели гипертрофии ЛЖ (ТМЖП 0,86 (0,81;0,98) см, ТЗСЛЖ 0,86 (0,81;0,98) см). По дилатации ЛП, с учетом SMo, возможное влияние получено для Met235Thr (B=-0,549, p=0,001), а по ПЖ для Thr235Thr (B=0,296, p=0,011, R²-0,208), не достигая значимости для группы Met235Thr (p=0,057). По показателям

гипертрофии, с учетом АД и ЧСС, влияния на ТМЖП не выявлено, для ТЗСЛЖ отмечалось влияние у исследуемых с Met235Thr ($B=0,095$, $p=0,037$, $R^2=0,238$). Эти изменения были на фоне отсутствия значимой разницы в SMo ($p=0,958$) и дистанции теста 6 минутной ходьбы ($p=0,299$): Met235Met – 333,04 (315,58;350,51) метра; Met235Thr – 333,04 (315,58;350,51) метра. Минимальная дистанция отмечалась в группе гомозигот Thr235Thr - 304,81 (277,70;331,93) метра.

Таблица 39 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме A1166C

Показатели	A1166A	A1166C	C1166C	p
ЭхоКГ	M (95% ДИ)	M (95% ДИ)	M (95% ДИ)	
Ао, см	3,79 (3,57;4,01)	4,12 (3,96;4,28)	3,50 (3,23;3,77)	0,001
ЛП, см	4,98 (4,69;5,27)	4,85 (4,60;5,09)	4,69 (4,28;5,1)	0,421
КДР ЛЖ, см	5,57 (5,37;5,76)	5,44 (5,22;5,67)	5,59 (4,95;6,23)	0,563
КСР ЛЖ, см	3,63 (3,48;3,78)	3,59 (3,37;3,82)	3,92 (3,31;4,53)	0,770
ФВ, %	59,6 (57,9;61,3)	58,0 (55,3;60,7)	53,5 (45,9;61,1)	0,022
ТМЖП, см	0,97 (0,91;1,02)	1,21 (1,01;1,42)	1,05 (1,00;1,10)	0,103
ТЗСЛЖ, см	0,96 (0,91;1,02)	1,14 (0,99;1,29)	1,04 (0,99;1,09)	0,011
ПЗР ПЖ, см	2,84 (2,64;3,03)	2,85 (2,54;3,16)	2,85 (2,63;3,07)	0,009
ПП, см	4,65 (4,52;4,79)	4,15 (3,57;4,73)	4,45 (3,60;5,30)	0,115
SMo, см ²	1,73 (1,58;1,88)	1,58 (1,39;1,78)	1,63 (1,49;1,76)	0,488
Давление на ТК, мм рт.ст.	35,6 (31,95;39,25)	30,4 (28,12;32,68)	34,25 (27,98;40,52)	0,060
МК регург., ст.	2,34 (2,23;2,46)	2,19 (2,05;2,32)	2,00 (1,57;2,43)	0,055
АК регург., ст.	2,27 (2,16;2,39)	2,28 (2,13;2,42)	1,88 (1,58;2,17)	0,031
ТК регург., ст.	2,02 (1,88;2,16)	2,00 (1,84;2,16)	2,33 (2,09;2,57)	0,102

В случае мутации рецептора 1-го типа ангиотензина 2 исследуемые, гетерозиготные по A1166C проходили наименьшую дистанцию теста 6-минутной

ходьбы ($p=0,001$) A1166C – 291,46 (273,83;309,09) метра, максимальная дистанция была в группе C1166C - 357,20 (309,21;405,19) метра, промежуточные показатели получены у исследуемых с A1166A - 343,50 (327,87;359,13) метра. По ЭхоКГ показателям (табл. 39) минимальные значения гипертрофии ЛЖ были в группе гомозигот A1166A (ТМЖП 0,97 (0,91;1,02) см, ТЗСЛЖ 0,96 (0,91;1,02) см), значимости для коэффициента регрессии не получено ($B=0,042$, $p=0,294$). У этих исследуемых также были максимальные SMO (1,73 (1,58;1,88) см²), но различия с другими группами не были статистически значимыми. Не выявлено влияния SMO ($B=-0,079$, $p=0,359$), полиморфизма A1166C ($B=0,120$, $p=0,194$) и C1166C ($B=0,076$, $p=0,643$) на размеры ПЖ. По значениям левых отделов между группами пациентов разницы не получено. Однако, минимальные показатели ФВ были у пациентов группы C1166C.

Таблица 40 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме Thr174Met

Показатели ЭД	Thr174Thr М (95 % ДИ)	Thr174Met М (95 % ДИ)	Met174Met М (95 % ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,73 (1,62;1,84)	1,68 (1,54;1,83)	1,65 (1,54;1,76)	0,699
Сдвиг фаз между каналами, мс	-8,20 (-9,33;-7,07)	-7,10 (-8,97;-5,23)	2,32 (-1,72;6,35)	0,001
AIp75, %	13,60 (11,72; 15,49)	9,68 (4,90;14,46)	-1,35 (-6,49;3,79)	0,001
Возраст сосудистой стенки, лет	68,22 (65,77;70,66)	64,40 (57,69;71,11)	42,50 (41,16;43,84)	0,001

Оценка ЭД при полиморфизме Thr174Met (табл. 40) показала отсутствие влияния на функцию эндотелия в системе мелких резистивных артерий. Зато гомозиготность по Met174Met приводила к лучшим показателям: 2,32 (-1,72;6,35) мс по сдвигу фаз между каналами в сравнении с группами Thr174Thr и Thr174Met, где имелись наибольшие нарушения по крупным артериям. С учетом

АД и ЧСС проведен регрессионный анализ для группы Thr174Thr $B=6,910$ ($p=0,003$), для группы Thr174Met $B=3,038$ ($p=0,017$), $R^2=0,425$. Схожей была ситуация и по сосудистой жесткости: минимальные значения по индексу аугментации были у гомозигот Met174Met: $-1,35$ ($-6,49;3,79$)%, а максимальные изменения при Thr174Thr: $13,60$ ($11,72; 15,49$)%. При этом $B=-6,173$ ($p=0,030$) для Thr174Met и $B=-19,907$ ($p=0,001$) для Met174Met, $R^2=0,245$.

Обратная ситуация складывалась по ЭД при полиморфизме Met235Thr (табл. 41). Наименьшие изменения в мелких резистивных артериях (индекс окклюзии по амплитуде: $1,89$ ($1,65;2,14$)) были при Met235Met, а максимальные в группе Thr235Thr ($1,53$ ($1,29;1,77$)). В крупных проводящих артериях максимальные изменения (сдвиг фаз между каналами: $-8,56$ ($-10,16;-6,96$) мс также отмечались в группе Thr235Thr, а значения показателя сосудистой жесткости (индекс аугментации $8,75$ ($5,37;12,13$)%) в этой группе были наилучшими. Но по сдвигу фаз значимости по коэффициенту регрессии не получено: для индекса окклюзии Thr235Thr $B=-0,420$ ($p=0,004$), $R^2=0,356$, а для индекса аугментации Thr235Thr $B=-6,181$ ($p=0,017$), $R^2=0,171$.

Таблица 41 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме Met235Thr

Показатели ЭД	Met235Met М (95 % ДИ)	Met235Thr М (95 % ДИ)	Thr235Thr М (95 % ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,89 (1,65;2,14)	1,74 (1,63;1,85)	1,53 (1,29;1,77)	0,007
Сдвиг фаз между каналами, мс	-7,67 (-9,76;-5,58)	-7,02 (-8,58;-5,46)	-8,56 (-10,16;-6,96)	0,002
AIp75, %	13,19 (10,41;15,97)	13,30 (10,55;16,04)	8,75 (5,37;12,13)	0,007
Возраст сосудистой стенки, лет	68,00 (63,14;72,86)	66,25 (63,30;69,20)	64,63 (58,55;70,70)	0,325

В случае полиморфизма рецептора 1-го типа ангиотензина 2 (табл. 42) у гомозигот C1166C индекс по амплитуде, отражающий изменения в мелких резистивных артериях и артериолах имел нормальные значения (2,20 (1,40;3,00), $B=1,523$ ($p=0,001$), $R^2=0,447$) и значимо отличался от гомозигот A1166A (1,76 (1,63;1,88)). А вот показатели сосудистой жесткости (20,60 (19,97;21,23) %) и сдвига фаз между каналами (-16,05 (-16,99;-15,11) мс), отражающего изменения в крупных проводящих артериях, были максимально изменены у исследуемых гомозигот C1166C. В этой группе по сдвигу фаз между каналами с учетом АД и ЧСС: $B=-13,643$ ($p=0,001$), $R^2=0,520$.

Таблица 42 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме A1166C

Показатели ЭД	A1166A М (95 % ДИ)	A1166C М (95 % ДИ)	C1166C М (95 % ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,76 (1,63;1,88)	1,63 (1,47;1,78)	2,20 (1,40;3,00)	0,045
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,23 (-7,49;-4,98)	-8,78 (-10,56;-6,99)	-16,05 (-16,99;-15,11)	0,001
AIp75, %	12,36 (10,20;14,51)	10,91 (7,47;14,34)	20,60 (19,97;21,23)	0,011
Возраст сосудистой стенки, лет	65,48 (62,47;68,49)	68,25 (63,85;72,65)	67,00 (64,32;69,68)	0,299

Изменения в группах Thr174Met отмечались только по рестриктивным показателям (ЖЕЛ, ЕВ, РОВд, РОвыд) с наибольшими значениями в группе гомозигот Met174Met, гетерозиготы Thr174Met имели наименьшие рестриктивные показатели (табл. 43). Разницы между группами по обструктивным значениям спирометрии не получено.

Изменения в показателях спирометрии в группах Met235Thr также не различались по обструктивным значениям, статистическая значимость

достигалась по показателям рестрикции (табл. 44). Наиболее низкие значения ЖЕЛ, ЕВ, РО выдоха были у исследуемых, гомозиготных по Met235Met.

Таблица 43 - Основные показатели спирометрии у исследуемых с Thr174Met

Показатели ФВД	Thr174Thr М (95 % ДИ)	Thr174Met М (95 % ДИ)	Met174Met М (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	74,5 (72,5;76,6)	68,7 (64,5;72,9)	79,4 (78,2;80,5)	0,096
ОФВ1, %	82,0 (79,8;84,1)	77,5 (71,7;83,2)	89,5 (86,9;92,2)	0,143
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,04 (116,51;119,56)	119,10 (116,05;122,16)	119,88 (116,16;123,61)	0,259
ПОС, %	102,67 (99,02;106,31)	103,15 (97,34;108,96)	115,89 (104,92;126,85)	0,578
Ровд, %	85,5 (82,1;89,0)	77,4 (68,5;86,4)	107,9 (103,9;111,5)	0,001
Ровыд, %	21,5 (17,9;25,0)	26,8 (17,5;36,2)	16,8 (12,9;20,6)	0,036
ЕВ, %	109,79 (105,68;113,89)	96,20 (83,38;109,02)	123,29 (102,94;143,64)	0,001
ЖЕЛ, %	85,4 (82,0;88,7)	73,9 (66,5;81,3)	98,0 (88,4;107,6)	0,003
МВЛ, %	65,2 (62,5;68,0)	61,5 (57,2;65,8)	67,3 (60,1;74,6)	0,263

В отличие от групп с полиморфизмом Thr174Met и Met235Thr, у исследуемых с полиморфизмом A1166C значимо различались не только рестриктивные, но и обструктивные показатели спирометрии (табл. 45). Максимальные значения рестриктивных показателей были в группе гомозигот C1166C, а минимальные в группе гетерозигот A1166C (ЖЕЛ 80,09 (76,03;84,15)%, ЕВ 100,03 (94,43;105,63)%, РО вдоха 80,00 (75,92;84,07)%). Пациенты, гомозиготные по A1166A и C1166C имели лучшие обструктивные показатели, нежели гетерозиготная группа A1166C с более выраженными значениями обструкции (ФЖЕЛ 65,89 (64,13;67,66)%; ОФВ1 73,49 (71,06;75,92)%).

Таблица 44 - Основные показатели спирометрии у исследуемых с Met235Thr

Показатели ФВД	Met235Met М (95 % ДИ)	Met235Thr М (95 % ДИ)	Thr235Thr М (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	67,9 (64,1;71,7)	73,2 (70,8;75,5)	75,9 (71,8;80,0)	0,134
ОФВ1, %	75,4 (71,3;79,4)	80,8 (78,3;83,3)	83,6 (78,4;88,7)	0,123
ОФВ1/ФЖЕЛ	119,33 (116,33;121,69)	119,04 (117,39;120,68)	117,67 (114,78;120,56)	0,510
ПОС, %	98,98 (93,79;104,17)	101,53 (96,38;106,68)	99,22 (94,43;104,01)	0,999
Ровд, %	81,3 (76,0;86,7)	88,6 (84,2;93,1)	87,8 (80,7;94,9)	0,004
Ровыд, %	20,0 (13,0;26,9)	20,6 (16,3;24,9)	32,3 (23,5;41,1)	0,008
ЕВ, %	100,00 (94,67;105,31)	117,28 (111,32;123,24)	108,37 (98,32;118,42)	0,002
ЖЕЛ, %	78,6 (73,23;84,04)	87,8 (83,5;92,2)	85,8 (79,7;92,0)	0,020
МВЛ, %	61,6 (58,2;65,0)	67,0 (64,4;69,7)	64,4 (57,2;71,5)	0,030

Таблица 45 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с А1166С

Показатели ФВД	А1166А М (95 % ДИ)	А1166С М (95 % ДИ)	С1166С М (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	76,6 (73,9;79,4)	65,9 (64,1;67,7)	77,0 (68,9;85,2)	0,001
ОФВ1, %	84,7 (81,8;87,7)	73,5 (71,1;75,9)	80,7 (72,7;88,6)	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	119,61 (117,97;121,26)	118,91 (11,97;120,85)	111,91 (107,41;116,41)	0,001
ПОС, %	103,34 (98,94;107,73)	97,59 (92,64;102,54)	93,04 (82,09;103,99)	0,082
Ровд, %	88,2 (83,3;93,1)	80,0 (75,9;84,1)	104,3 (102,85;105,8)	0,001
Ровыд, %	16,4 (12,8;20,1)	22,5 (18,1;26,9)	59,79 (43,12;76,46)	0,001

ЕВ, %	115,18 (109,35;121,00)	100,03 (94,43;105,63)	124,09 (117,47;130,72)	0,001
ЖЕЛ, %	86,4 (81,8;90,9)	80,1 (76,0;84,2)	104,3 (102,8;105,8)	0,001
МВЛ, %	68,3 (64,1;72,5)	61,5 (59,0;64,0)	62,4 (55,1;69,7)	0,083

Роль полиморфизма генов ADRB1. Частота полиморфизма и соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (с использованием χ^2) были следующими: Gly49Gly – 62,50%, Gly49Ser – 31,25%, Ser49Ser – 6,25% (χ^2 -0,52, p-0,471); Gly389Gly – 48,44%, Gly389Arg – 43,75%, Arg389Arg – 7,81% (χ^2 -1,89, p-0,169).

Таблица 46 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Gly49Ser

Показатели ЭхоКГ	Gly49Gly М (95 % ДИ)	Gly49Ser М (95 % ДИ)	Ser49Ser М (95 % ДИ)	p
Ао, см	3,29 (3,23;3,34)	3,19 (3,16;3,22)	3,76 (3,42;4,11)	0,001
ЛП, см	4,68 (4,56;4,81)	5,14 (4,87;5,42)	5,65 (5,46;5,84)	0,006
КДР ЛЖ, см	5,35 (5,18;5,52)	5,9 (5,56;6,24)	5,61 (4,92;6,31)	0,014
КСР ЛЖ, см	3,49 (3,41;3,58)	3,86 (3,69;4,04)	3,76 (3,41;4,11)	0,034
ФВ, %	63,3 (62,6;64,0)	60,6 (58,7;62,5)	62,2 (58,9;65,4)	0,435
ТМЖП, см	0,95 (0,92;0,98)	1,08 (1,03;1,12)	1,18 (1,02;1,33)	0,001
ТЗСЛЖ, см	0,96 (0,93;0,99)	1,06 (1,01;1,11)	1,15 (1,02;1,28)	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,78 (2,65;2,92)	2,80 (2,66;2,94)	3,23 (2,98;3,47)	0,006
ПП, см	4,71 (4,49;4,93)	4,44 (4,19;4,69)	4,70 (4,43;4,97)	0,008
SMo, см ²	1,71 (1,62;1,81)	1,61 (1,47;1,75)	1,67 (1,44;1,89)	0,484
Давление на ТК, мм рт.ст.	32,44 (30,64;34,24)	34,73 (31,41;38,05)	37,33 (33,49;41,18)	0,001
МК регург., ст.	2,21 (2,10;2,33)	2,32 (2,17;2,47)	2,25 (2,01;2,49)	0,579
АК регург., ст.	2,15 (2,04;2,26)	2,38 (2,22;2,55)	2,38 (2,15;2,60)	0,033
ТК регург., ст.	2,03 (1,91;2,15)	1,97 (1,79;2,14)	2,67 (2,35;2,98)	0,005

Исследуемые были сопоставимы по полу (Gly49Ser χ^2 -0,64, p-0,727; Gly389Arg χ^2 -0,52, p-0,773), росту (Gly49Ser p-0,959; Gly389Arg p-0,509), массе тела (Gly49Ser p-0,202; Gly389Arg p-0,077) и возрасту (Gly49Ser p-0,395; Gly389Arg p-0,230). По частоте сопутствующих заболеваний, которые могли влиять на результаты ЭхоКГ группы были сопоставимы: АГ (Gly49Ser χ^2 -0,61, p-0,739; Gly389Arg χ^2 -1,29, p-0,525); ФП (Gly49Ser χ^2 -0,85, p-0,655; Gly389Arg χ^2 -0,10, p-0,951).

В группе исследуемых, гомозиготных по Gly49Gly (табл. 46) отмечались как минимальные линейные размеры левых отделов сердца (ЛП - $4,68 \pm 0,06$ (SEM) см; КДР - $5,35 \pm 0,08$ (SEM) см; КСР - $3,49 \pm 0,04$ (SEM) см), ПЖ - $2,78 \pm 0,07$ (SEM) см, так и наименьшие значения ТМЖП - $0,95 \pm 0,01$ (SEM) см, и ТЗСЛЖ - $0,96 \pm 0,02$ (SEM) см. Разницы между группами исследуемых по SMo не получено. У гомозигот Ser49Ser, наоборот, были наибольшие линейные размеры ЛП - $5,65 \pm 0,09$ (SEM) см, ПЖ - $3,23 \pm 0,10$ (SEM) см, максимальные значения миокарда ЛЖ (ТМЖП - $1,18 \pm 0,07$ (SEM) см; ТЗСЛЖ - $1,15 \pm 0,06$ (SEM) см) и показатели давления на ТК - $37,33 \pm 1,75$ (SEM) мм рт.ст.

Функция эндотелия в мелких резистивных артериях была нарушена у всех исследуемых с полиморфизмом Gly49Ser, с наихудшим показателем в группе гомозигот Ser49Ser - $1,30 \pm 0,07$ (SEM). По крупным артериям оценка вазомоторного отклика также во всех группах показала нарушение эндотелиальной функции (табл. 47) с минимальными нарушениями в группе гомозигот Ser49Ser, но разница была статистически незначима. В этой же группе показатели индекса увеличения (аугментации), отражающий жесткость сосудистой стенки был минимальный ($5,83 \pm 0,80$ (SEM) %), как и возраст сосудистой стенки - $53,67 \pm 1,11$ (SEM) года. Значения дистанции теста 6-минутной ходьбы между исследуемыми не различались (p=0,935): Gly49Gly $328,83$ ($313,65; 344,02$) метра; Gly49Ser $319,87$ ($297,50-342,24$) метра; Ser49Ser $324,71$ ($282,81; 366,61$) метра.

Таблица 47 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме Gly49Ser

Показатели ЭД	Gly49Gly М (95 % ДИ)	Gly49Ser М (95 % ДИ)	Ser49Ser М (95 % ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,78 (1,61-1,94)	1,78 (1,61-1,96)	1,30 (1,16-1,44)	0,015
Сдвиг фаз между каналами, мс	-7,18 (-10,99 - -3,38)	-6,17 (-7,67 - -4,68)	-5,03 (-6,67 - -3,40)	0,091
AIp75, %	12,29 (9,91±14,67)	14,26 (11,23-17,29)	5,83 (4,07-7,60)	0,001
Возраст сосудистой стенки, лет	66,96 (63,78-70,13)	70,00 (66,69-73,31)	53,67 (51,22-56,11)	0,002

Оценка ФВД у исследуемых с полиморфизмом Gly49Ser не демонстрировала значимых изменений ни по обструктивным, ни по рестриктивным показателям (табл. 48).

Таблица 48 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с Gly49Ser

Показатели ФВД	Gly49Gly М (95 % ДИ)	Gly49Ser М (95 % ДИ)	Ser49Ser М (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	73,6 (71,5;75,8)	75,2 (71,8;78,7)	72,0 (66,8;77,1)	0,608
ОФВ1, %	80,4 (78,1;82,7)	84,3 (80,3;88,2)	83,4 (77,8;89,1)	0,444
ОФВ1/ФЖЕЛ	117,46 (115,46;119,12)	118,65 (116,21;121,10)	125,45 (125,25;125,65)	0,001
ПОС, %	98,57 (95,30;101,85)	111,51 (104,86;118,16)	113,28 (97,83;128,74)	0,061
Ровд, %	88,0 (83,7;92,3)	85,0 (80,4;89,6)	75,3 (62,7;88,0)	0,122
Ровыд, %	27,1 (23,1;31,2)	14,3 (8,8;19,9)	9,6 (0,6;18,7)	0,001
ЕВ, %	106,53	114,27	120,68	0,076

	(101,05;112,01)	(108,96;119,59)	(110,76;130,60)	
ЖЕЛ, %	84,3 (80,3;88,4)	86,6 (82,0;91,3)	87,5 (80,4;94,6)	0,399
МВЛ, %	62,7 (60,1;65,3)	66,6 (61,1;72,1)	82,4 (74,5;90,3)	0,007

Таблица 49 - Результаты ВСП при полиморфизме Gly49Ser

Показатели ВСП	Gly49Gly М (95 % ДИ)	Gly49Ser М (95 % ДИ)	Ser49Ser М (95 % ДИ)	p
avNN	895,46 (862,86;928,07)	861,00 (816,40;905,60)	779,00 (763,81;794,19)	0,018
SDNN (мс)	133,08 (121,36;144,80)	98,67 (86,34;111,00)	94,50 (90,48;98,52)	0,001
rMSSD (мс)	36,00 (28,27;43,73)	21,00 (17,76;24,24)	22,00 (21,11;22,89)	0,017
SDNNidx (мс)	48,62 (44,44;52,79)	32,50 (26,06;38,94)	30,00 (26,43;33,58)	0,001
SDANN (мс)	116,38 (104,83;127,94)	88,67 (77,35;99,98)	88,00 (82,64;93,36)	0,004
VLF (мс ²)	2107,08 (1633,52;2580,64)	1038,17 (596,20;1480,13)	695,50 (313,42;1077,58)	0,003
LF (мс ²)	1166,23 (632,70;1699,76)	289,33 (171,05;407,62)	395,50 (272,61;518,650)	0,051
HF (мс ²)	403,77 (236,89;570,65)	122,83 (89,28;156,38)	119,00 (92,19;145,81)	0,036
nHF (%)	26,31 (23,12;29,49)	36,83 (27,84;45,82)	24,00 (22,21;25,79)	0,010
ЧССд в мин	75,24 (73,14;77,33)	73,93 (71,79;76,07)	80,00 (79,06;80,94)	0,217
ЧССн в мин	63,03 (61,24;64,82)	66,80 (64,19;69,41)	66,67 (66,19;66,98)	0,042

При сравнении значений ВСП (табл. 49) в группах получены наиболее низкие временные показатели, отвечающие за общий тонус ВНС и тонус СНС: SDNN 94,50 (90,48;98,52) мс и SDANN 88,00 (82,64;93,36) мс в группе гомозигот Ser49Ser. В этой же группе было снижение и частотных показателей ВСП: VLF 695,50 (313,42;1077,58) мс² и HF 119,00 (92,19;145,81) мс².

По значениям ЭКГ высокого разрешения (табл. 50) отмечалось минимальное значение QTp 81,67 (77,25;86,08) мс и максимальное PTotal 143,50 (126,07;160,93) в группе гомозигот Ser49Ser.

Таблица 50 - Оценка ЭКГ высокого разрешения при полиморфизме Gly49Ser

Показатели ЭКГ	Gly49Gly М (95 % ДИ)	Gly49Ser М (95 % ДИ)	Ser49Ser М (95 % ДИ)	p
TotQRSF, мс	88,14 (84,83;91,45)	90,71 (86,96;94,47)	98,67 (87,66;109,67)	0,104
RMS40, мкВ	42,97 (38,10;47,83)	39,07 (32,65;45,49)	29,33 (23,24;35,42)	0,163
LAS40, мс	31,55 (28,20;34,90)	34,79 (32,76;36,81)	32,00 (26,27;37,73)	0,426
PTotal	123,82 (118,37;129,27)	137,50 (129,40;145,60)	143,50 (126,07;160,93)	0,003
RMS20, мкВ	3,91 (3,59;4,22)	3,55 (3,22;3,87)	3,53 (2,96;4,09)	0,247
QTc, мс	412,78 (407,88;417,68)	421,07 (411,74;430,40)	429,33 (404,52;454,14)	0,079
QTd	17,61 (15,36;19,87)	14,77 (12,32;17,22)	14,67 (9,24;20,09)	0,273
QTp, мс	83,13 (81,14;85,11)	89,86 (84,70;95,02)	81,67 (77,25;86,08)	0,008
MTWAm, мкВ	51,93 (27,38;76,49)	51,83 (20,33;83,33)	19,13 (11,21;27,06)	0,521

Таблица 51 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Gly389Arg

Показатель	Gly389Gly	Gly389Arg	Arg389Arg	p
ЭхоКГ				
Ао, см	3,41 (3,32-3,50)	3,31 (3,22-3,39)	3,55 (3,38-3,72)	0,001
ЛП, см	4,86 (4,73-4,99)	4,81 (4,57-5,05)	5,63 (5,38-5,89)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,43 (5,31-5,55)	5,60 (5,43-5,77)	5,97 (5,53-6,40)	0,003
КСР ЛЖ, см	3,49 (3,38-3,60)	3,78 (3,64-3,93)	3,97 (3,61-4,33)	0,001
ФВ, %	64,3 (63,3-65,3)	60,3 (58,9-61,7)	61,7 (59,5-63,9)	0,007
ТМЖП, см	1,07 (1,01-1,13)	1,01 (0,98-1,04)	1,05 (0,92-1,18)	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,08 (1,02-1,14)	0,97 (0,95-1,00)	0,95 (0,91-0,99)	0,001
ПЗР ПЖ, см	2,82 (2,71-2,92)	2,65 (2,54-2,75)	2,55 (2,51-2,59)	0,005
ПП, см	4,69 (4,46-4,92)	4,59 (4,33-4,85)	5,25 (5,03-5,47)	0,021
SMo, см ²	1,73 (1,63-1,83)	1,70 (1,59-1,81)	1,38 (1,10-1,67)	0,126
Давление на ТК, мм рт.ст.	30,79 (29,35-32,23)	36,61 (33,86-39,36)	30,50 (29,16-31,84)	0,001
МК регург., ст.	2,16 (2,04;2,27)	2,37 (2,22;2,51)	2,17 (2,01;2,32)	0,065
АК регург., ст.	2,29 (2,14;2,43)	2,19 (2,08;2,30)	2,25 (2,03;2,47)	0,570
ТК регург., ст.	2,08 (1,94;2,21)	2,07 (1,92;2,22)	1,67 (1,35;1,98)	0,146

В группе исследуемых, гомозиготных по Arg389Arg (табл. 51), отмечались наибольшие линейные размеры левых отделов сердца (ЛП - $5,63 \pm 0,12$ (SEM) см; КДР - $5,97 \pm 0,20$ (SEM) см; КСР - $3,97 \pm 0,16$ (SEM) см) и ПП $5,25 \pm 0,09$ (SEM) см. С другой стороны, у гомозигот Gly389Gly были не только минимальные значения размеров ЛЖ (КДР - $5,43 \pm 0,06$ (SEM) см; КСР - $3,49 \pm 0,05$ (SEM) см), но и наибольшие размеры ПЖ - $2,82 \pm 0,05$ см и показатели гипертрофии ЛЖ (ТМЖП - $1,07 \pm 0,03$ (SEM) см, и ТЗСЛЖ $1,08 \pm 0,03$ (SEM) см). В группе гетерозигот Gly389Arg значения размеров ЛЖ (КДР - $5,60 \pm 0,08$ (SEM) см; КСР - $3,78 \pm 0,07$ (SEM) см) также преобладали над гомозиготами Gly389Gly. Статистически значимой разницы между группами исследуемых по SMo не было, хотя

минимальная площадь была у исследуемых гомозигот Arg389Arg $1,38 \pm 0,13$ (SEM) см^2 .

Таблица 52 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме Gly389Arg

Показатели ЭД	Gly389Gly М (95 % ДИ)	Gly389Arg М (95 % ДИ)	Arg389Arg М (95 % ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,83 (1,66;2,00)	1,59 (1,45;1,72)	2,05 (1,11;2,99)	0,553
Сдвиг фаз между каналами, мс	-4,71 (-8,42;-1,01)	-7,54 (-10,02;-5,07)	-20,40 (-22,01; -18,79)	0,001
AIp75, %	8,92 (6,96;10,89)	15,76 (12,71;18,80)	23,00 (21,39;24,61)	0,001
Возраст сосудистой стенки, лет	62,67 (59,87;65,47)	71,44 (67,96;74,92)	76,00 (62,59;89,41)	0,001

По системе мелких резистивных артерий (табл. 52) функция эндотелия у гомозигот Arg389Arg $2,05 \pm 0,40$, а снижение показателей в других группах статистически значимо не различались. Оценка сдвига фаз между каналами показала наибольшие нарушения по крупным артериям в группе гомозигот Arg389Arg ($-20,40 \pm 0,68$ мс), а наилучшая функция эндотелия по крупным сосудам в группе гомозигот Gly389Gly ($-4,71 \pm 1,86$ мс). Также наихудшие значения жесткости артерий по индексу аугментации ($23,00 \pm 0,68\%$) и возрасту сосудистой стенки ($76,00 \pm 5,67$ лет) были в группе гомозигот Arg389Arg. Результаты дистанции теста 6-минутной ходьбы в группах исследуемых не различались ($p=0,815$): Gly389Gly 325,40 (308,32;340,49) метра; Gly389Arg 324,40 (308,32;340,49) метра; Arg389Arg 342,85 (286,83;398,87) метра.

По ФВД (табл. 53) при полиморфизме Gly389Arg выявлена значимая разница в обструктивных показателях с минимальными значениями в группе гомозигот Arg389Arg (ФЖЕЛ 60,85 (58,84;62,87)%, ОФВ1 64,40 (61,26;67,54)%).

В этой же группе были минимальные значения ЖЕЛ 71,88 (67,52;76,88)%, но значимой разницы с другими группами не было.

Таблица 53 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с Gly389Arg

Показатели ФВД	Gly389Gly М (95 % ДИ)	Gly389Arg М (95 % ДИ)	Arg389Arg М (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	76,6 (74,1;79,1)	72,7 (70,1;75,3)	60,9 (58,8;62,9)	0,002
ОФВ1, %	84,1 (81,1;87,1)	81,3 (79,0;83,6)	64,4 (61,3;67,5)	0,004
ОФВ1/ФЖЕЛ	117,59 (115,71; 119,46)	119,88 (118,04;121,72)	112,44 (105,03;119,85)	0,009
ПОС, %	106,05 (101,04;111,06)	101,91 (97,92;105,90)	91,28 (88,24;94,33)	0,365
Ровд, %	87,7 (83,0;92,3)	86,4 (82,5;90,3)	71,9 (67,5;76,2)	0,089
Ровыд, %	20,3 (16,0;24,7)	24,2 (18,2;30,2)	53,9 (41,3;66,5)	0,001
ЕВ, %	112,77 (107,27;118,28)	110,65 (105,24;116,06)	77,99 (68,17;87,81)	0,001
ЖЕЛ, %	87,5 (83,3;91,8)	84,3 (80,4;88,1)	71,9 (67,5;76,9)	0,082
МВЛ, %	65,1 (61,5;68,7)	64,4 (61,6;67,1)	67,3 (56,7;77,8)	0,417

По значениям ряда показателей ЭКГ высокого разрешения (табл. 54) отмечались минимальные значения QTd 13,38 (11,57;15,20) в группе гомозигот Gly389Gly, максимальные показатели были у гомозигот Arg389Arg 27,33 (22,18;32,48).

Таблица 54 - ЭКГ высокого разрешения при полиморфизме Gly389Arg

Показатели ЭКГ	Gly389Gly М (95 % ДИ)	Gly389Arg М (95 % ДИ)	Arg389Arg М (95 % ДИ)	p
TotQRSF, мс	88,42	92,53	83,33	0,125

	(85,78;91,06)	(87,19;97,86)	(82,51;84,16)	
RMS40, мкВ	39,31 (34,60;44,02)	42,59 (35,86;49,32)	45,00 (35,20;54,80)	0,595
LAS40, мс	32,00 (30,32;33,68)	34,35 (28,92;39,78)	27,33 (22,82;31,85)	0,289
QTc, мс	420,04 (414,22;425,85)	411,26 (404,12;418,40)	412,33 (391,44;433,22)	0,153
QTd	13,38 (11,57;15,20)	19,56 (16,49;22,63)	27,33 (22,18;32,48)	0,001
QTp, мс	83,74 (80,86;86,63)	86,26 (83,24;89,29)	87,67 (80,89;94,44)	0,394
MTWAm, мкВ	22,38 (18,92;25,84)	97,13 (51,14;143,12)	12,80 (12,09;13,52)	0,001

СУР3А4. Частота СУР3А4 (А392А в локусе rs2740574) составила: А392А - 85,94% (110 исследуемых), А392G - 7,81% (10 исследуемых), G392G – 6,25% (8 исследуемых). Частота генотипов не соответствовала равновесию Харди-Вайнберга (χ^2 -41,87, p-0,001). Оценка показателей ЭхоКГ в группах исследуемых с полиморфизмом СУР3А4 демонстрирует (табл. 55) наибольшие размеры ЛЖ в группе А392А и А392G. При этом пациенты G392G имели не только наименьшие размеры ЛЖ: КДР - 4,83 (4,72;4,95) см, КСР - 2,97 (2,79;3,14) см, но и минимальные показатели гипертрофии ЛЖ (ТМЖП - 0,88 (0,81;0,95) см; ТЗСЛЖ - 0,88 (0,81;0,95) см. Наименьшими в группе G392G были и показатели правых отделов: ПЖ 2,45 (2,32;2,58) см, ПП 4,09 (3,56;4,62) см. Максимальная дилатация полостей желудочков сердца отмечалась в группе А392G: КДР - 5,91 (5,19;6,62) см, КСР - 3,76 (3,23;4,29) см, ПЖ - 2,93 (2,79;3,06) см. Разницы по SМо между группами не получено. По недостаточности клапанов – наименьшая степень регургитации отмечалась в группе G392G СУР3А4: на МК - 1,33 (1,02;1,64), на АК - 1,50 (1,05;1,95). Тест 6 минутной ходьбы (p=0,505): СУР3А4 А392А –

327,47±6,71 (SEM) метра, А392G – 303,63±26,19 (SEM) метра, G392G - 338,87±20,12 (SEM) метра.

Таблица 55 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме СУР3А4

Показатели	А392А	А392G	G392G	p
ЭхоКГ	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	
Ао, см	3,35 (3,29;3,41)	3,39 (3,33;3,46)	3,05 (2,91;3,19)	0,001
ЛП, см	4,81 (4,70;4,91)	5,80 (4,74;6,86)	4,91 (4,44;5,38)	0,144
КДР ЛЖ, см	5,65 (5,55;5,75)	5,91 (5,19;6,62)	4,83 (4,72;4,95)	0,001
КСР ЛЖ, см	3,75 (3,66;3,83)	3,76 (3,23;4,29)	2,97 (2,79;3,14)	0,001
ФВ, %	61,4 (60,4;62,3)	64,0 (62,4;65,7)	68,7 (65,7;71,7)	0,001
ТМЖП, см	1,02 (0,98;1,05)	1,11 (1,02;1,20)	0,88 (0,81;0,95)	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,02 (0,98;1,05)	0,91 (0,90;0,92)	0,88 (0,81;0,95)	0,004
ПЗР ПЖ, см	2,68 (2,60;2,76)	2,93 (2,79;3,06)	2,45 (2,32;2,58)	0,001
ПП, см	4,60 (4,39;4,80)	4,35 (3,95;4,75)	4,09 (3,56;4,62)	0,040
SMo, см ²	1,74 (1,67;1,81)	1,68 (1,45;1,92)	1,65 (1,67;1,81)	0,214
Давление на ТК, мм рт.ст.	31,02 (29,69;32,36)	37,20 (31,54;42,86)	33,00 (30,32;35,68)	0,001
МК регург., ст.	2,30 (2,21;2,39)	2,30 (1,88;2,72)	1,33 (1,02;1,64)	0,001
АК регург., ст.	2,28 (2,18;2,37)	1,83 (1,68;1,99)	1,50 (1,05;1,95)	0,001
ТК регург., ст.	2,01 (1,90;2,12)	2,20 (1,96;2,44)	2,33 (2,02;2,65)	0,255
ММЛЖ, г	297,31 (273,10;321,53)	228,15 (202,72;253,58)	175,34 (152,38;198,30)	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	156,76 (143,84;169,69)	133,78 (125,88;141,68)	95,05 (88,82;101,27)	0,007
КДО, мл	597,84 (550,37;645,32)	459,29 (323,64;594,93)	358,81 (349,19;368,44)	0,001
КСО, мл	183,12 (164,40;201,84)	124,14 (79,36;168,92)	94,38 (90,46;98,31)	0,001

Оценка влияния полиморфизма СУР3А4 на эндотелиальную функцию была следующей (табл. 56). По окклюзионной пробе разницы по индексу окклюзии по амплитуде не было, т.е. в целом не выявлено влияния на мелкие резистивные артерии единичных нуклеотидных замен СУР3А4. Значимо различались значения сдвига фаз между каналами, отражающего состояния крупных проводящих артерий. G392G отличались наихудшими показателями: -16,53 (-20,57;-12,48) мс, наименьшие изменения были в группе А392А: -6,22мс (-7,25;-5,20). По результатам контурного анализа наибольшие показатели АІр75 - 19,17 (11,74;26,60)% были в группе G392G, отражая большую сосудистую жесткость.

Таблица 56 - Показатели эндотелиальной функции при полиморфизме СУР3А4

Показатели ЭД	А392А М (95% ДИ)	А392G М (95% ДИ)	G392G М (95% ДИ)	р
Индекс окклюзии по амплитуде	1,80 (1,69;1,92)	1,83 (1,42;2,24)	1,77 (1,12;2,41)	0,434
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,22 (-7,25;-5,20)	-10,83 (-13,30;-8,35)	-16,53 (-20,57;-12,48)	0,001
АІр75, %	11,64 (9,78;13,49)	11,70 (1,13;22,27)	19,17 (11,74;26,60)	0,005
Возраст сосудистой стенки, лет	68,19 (64,95;71,43)	66,67 (55,08;78,25)	67,67 (60,68;74,65)	0,458

По основным показателям ФВД (табл. 57): ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 разницы между группами не получено. Значимые изменения по РО выдоха, дискутабельны, т.к. в группах получены большой разброс ДИ. Увеличение емкости вдоха в группе А392А м.б. связано с полиморфизмом и изменениями на эхокардиографии в группе СУР3А4 А392А, но без статистически значимых изменений ЖЕЛ, РО вдоха связать полученные данных с ХСН затруднительно.

Таблица 57 - Разница в основных показателях спирометрии у исследуемых с
СУРЗА4

Показатели ФВД	A392A М (95% ДИ)	A392G М (95% ДИ)	G392G М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	73,8 (71,8;75,8)	74,4 (69,2;79,5)	76,5 (71,1;82,0)	0,294
ОФВ1, %	81,9 (79,7;84,1)	78,1 (72,3;83,8)	84,6 (79,0;90,3)	0,543
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,47 (116,99;119,95)	115,35 (111,00;119,69)	119,01 (116,67;121,35)	0,068
ПОС, %	104,06 (100,68;107,45)	99,82 (83,46;116,17)	100,22 (93,32;107,11)	0,986
Ровд, %	87,0 (83,5;90,5)	75,3 (73,8;76,7)	83,9 (75,4;92,3)	0,174
Ровыд, %	22,1 (19,0;25,3)	8,3 (4,7;11,8)	31,7 (10,0;53,4)	0,024
ЕВ, %	111,89 (107,56;116,21)	89,85 (82,26;97,43)	107,92 (103,05;112,78)	0,002
ЖЕЛ, %	85,6 (82,3;88,8)	75,3 (73,8;76,7)	83,9 (75,4;92,3)	0,359
МВЛ, %	66,0 (63,0;67,9)	56,2 (42,0;70,3)	66,3 (59,1;73,4)	0,070

Глава 5. ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ С ХРБС И ХСН

5.1. Распространенность и динамика синдрома обструктивного апноэ сна

По данным осмотра пациентов и анализа медицинской документации проведена оценка факторов риска развития СОАС: заболеваний ЛОР органов (увеличение миндалин и небного язычка, носовой обструкции, ретро и микрогнатии), которые могли бы приводить к развитию СОАС у пациентов не зафиксировано. Пациенты относились к европеоидной расе. Данных за гипотиреоз не получено. Транквилизаторы и снотворные средства в терапии пациентов не применялись. Курильщики составили 9,8%; злоупотребляющих алкоголем не было; ИМТ для включенных в оценку СОАС составил 29,43 кг/м² (избыточная масса тела). Таким образом, большинства факторов риска развития СОАС у пациентов, включенных в исследование, не определялось. Хотя интересно, что масса тела в группе без СОАС хоть не значимо ($p=0,152$), но была выше - 81,33 (77,34;85,33) кг, чем в группе СОАС III - 77,71 (76,60;79,64) кг. ОШ в среднем у исследуемых составила 35,37 (35,20;36,13) см, значимо не различаясь между группами. Исследуемые с ХРБС, у которых был установлен диагноз БА или ХОБЛ из анализа исключались. Часть пациентов получала стандартную терапию ХСН: иАПФ, β -а/б, спиронолактон, не различающуюся по частоте в группах.

По результатам кардиореспираторного мониторинга исследуемые были разделены на четыре группы: с нормальным значением ИАГ – 16,3% пациентов (без СОАС); легкая степень - СОАС I (ИАГ 5-14) – 52,5% пациентов; умеренная степень СОАС II (ИАГ 15-29) – 22,5% пациентов; тяжелая степень СОАС III (ИАГ 30 и более) – 8,8 % пациентов. При сравнении пациентов в вышеуказанных группах выявлено, что пациенты без СОАС относились ($p=0,001$) к более младшей возрастной группе 50,31 (47,13;53,48) года, а с СОАС III с старшей 61,71

(59,03;64,40), что логично, поскольку с возрастом частота выявления СОАС должна увеличиваться. Возраст для СОАС I - 58,09 (56,82;59,37) года; СОАС II для 61,22 (59,15;63,29).

Количество эпизодов обструктивного апноэ увеличивалась к II и III ФК ХСН, но статистически значимых различий между группами исследуемых не получено ($p=0,180$): I ФК ХСН (16,71 (9,91;23,52), II ФК ХСН (32,70 (25,64;39,75), III ФК ХСН (33,00 (22,17;43,83), IV ФК ХСН (27,33 (18,69;35,97)). Сравнение четырех групп пациентов позволило исходно выявить статистически значимую разницу ($p=0,047$) в дистанции теста 6-минутной ходьбы, хотя средние значения относили исследуемых к одному ФК ХСН. Дистанция в группе без СОАС была максимальной и составила 390,02 (360,15;419,88) метра; с СОАС I - 305,78 (286,96;324,60) метра; с СОАС II - 323,72 (301,92;345,53) метров; СОАС III - 385,95 (346,02;425,89) метров. Храп отметили 60,1% пациентов. Использование шкалы сонливости Эпфорта показало $6,59 \pm 0,35$ балла, что соответствует повышенной нормальной дневной сонливости. Показатели шкалы Эпфорта у исследуемых увеличивались от группы без СОАС - 6,60 (5,26;7,94) до 8,50 (7,16;9,84) при СОАС III. Хотя при СОАС I значения были минимальны - 4,36 (3,58;5,14); при СОАС II 8,00 (6,77;9,23). Ожидаемо, в группах СОАС значения шкалы Эпфорта статистически значимо различались ($p=0,001$).

Выполнение ЭхоКГ (табл. 58) и оценка результатов в группах исследуемых позволило выявить значимое увеличение линейных размеров ЛЖ у исследуемых с СОАС (для КДР $V=0,020$ (0,013;0,027), $p=0,001$, $R^2=0,087$; для КСР $V=0,017$ (0,010;0,024), $p=0,001$, $R^2=0,073$). Увеличивались показатели гипертрофии: ТЗСЛЖ и ТМЖП, хотя для последней не достигнута статистическая значимость (для ТМЖП $V=0,008$ (0,006;0,010), $p=0,001$, $R^2=0,148$; для ТЗСЛЖ $V=0,006$ (0,004;0,08), $p=0,001$, $R^2=0,087$). Максимальные показатели были в группе с СОАС III. В этой группе были и минимальные значения SMo, и наибольшее давление на ТК, но результаты были статистически незначимы.

Оценка значений спирометрии в группах исследуемых с СОАС и без СОАС показала, что минимальные показатели, ответственные за обструктивные и рестриктивные нарушения были в группе без СОАС.

Таблица 58 - Показатели ЭхоКГ у пациентов с СОАС

Показатели ЭхоКГ	без СОАС M±SD	СОАС I M±SD	СОАС II M±SD	СОАС III M±SD	p
Ао, см	3,02±0,51	3,27±0,33	3,23±0,21	3,16±0,48	0,087
ЛП, см	4,50±0,90	4,93±0,80	4,95±0,82	4,69±0,40	0,370
КДР ЛЖ, см	5,09±0,39	5,45±0,63	5,60±0,84	5,97±1,11	0,008
КСР ЛЖ, см	3,26±0,25	3,70±0,63	3,65±0,57	4,23±1,10	0,001
ФВ, %	65,08±3,81	60,64±5,74	61,94±7,61	62,23±8,01	0,008
ТМЖП, см	0,92±0,18	1,08±0,16	1,13±0,17	1,24±0,16	0,055
ТЗСЛЖ, см	0,91±0,18	1,06±0,17	1,11±0,17	1,18±0,11	0,006
ПЗР ПЖ, см	2,56±0,45	2,84±0,44	2,66±0,40	2,60±0,18	0,004
ПП, см	4,54±0,83	4,89±0,84	5,34±0,79	4,40±0,11	0,003
SMo, см ²	1,85±0,61	1,65±0,46	1,82±0,61	1,76±0,60	0,069
Давление на ТК, мм рт.ст.	37,00±13,18	36,41±14,08	37,67±6,90	53,00±29,55	0,491
МК регург., ст.	2,50±0,69	2,20±0,74	2,24±0,69	1,86±1,01	0,058
АК регург., ст.	1,12±1,22	1,58±1,08	1,91±1,05	1,29±1,05	0,029
ТК регург., ст.	1,65±0,89	1,80±1,03	1,56±1,27	0,93±1,29	0,459

Наиболее высокие и близкими к норме значения спирометрии (табл. 59) были в группе с СОАС II. При этом показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, РОвд, МВЛ увеличивались от минимальных в группе без СОАС к максимальным значениям в группе СОАС II, а потом снижались в группе СОАС III. Однако, статистически значимый результат был получен в основном по обструктивным показателям. Так разница между группой без СОАС и СОАС II по ФЖЕЛ составила 9,29%, по ОФВ1 14,369%. Из рестриктивных показателей значимыми

были только показатели РОВд. В группе с СОАС II оказалась наибольшей и МВЛ, превышая показатель в группе без СОАС на 10,08%.

Таблица 59 - Значения спирометрических показателей у исследуемых с СОАС

Показатели ФВД	без СОАС M±SD	СОАС I M±SD	СОАС II M±SD	СОАС III M±SD	p
ФЖЕЛ, %	70,1±12,9	72,1±20,8	79,4±13,7	70,3±15,1	0,013
ОФВ1, %	76,0±12,5	78,5±23,1	90,3±14,9	80,9±18,0	0,001
ПОС, %	100,1±10,1	97,2±23,1	113,2±22,7	112,9±35,2	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	115,4±10,5	117,4±11,5	120,8±8,2	122,2±8,9	0,006
ЖЕЛ, %	83,0±19,3	81,3±23,8	88,0±28,1	91,5±20,8	0,095
РОВыд, %	38,5±24,3	27,2±36,7	26,7±26,0	40,6±45,8	0,119
РОВд, %	82,4±19,9	80,0±24,2	97,6±24,0	87,15±19,2	0,001
ЕВ, %	103,0±28,4	104,3±30,7	113,2±37,3	112,76±24,5	0,156
МВЛ, %	62,1±14,0	58,6±24,6	70,9±20,7	62,2±22,3	0,002

Использование суммарных шкал опросников качества жизни (табл. 60) позволило выявить снижение показателей во всех группах исследуемых. Но у пациентов без СОАС уровень качества жизни и по ФКЗ SF-36 ($B=-0,100$ (-0,169;-0,031), $p=0,005$, $R^2=0,029$), и по ПКЗ SF-36 ($B=0,120$ (-0,091;0,115), $p=0,821$), и по ФС КССQ ($B=-0,289$ (-0,473;-0,105), $p=0,002$, $R^2=0,036$) был выше в сравнении с исследуемыми с СОАС. Ожидаемое, минимальные значения отмечались у пациентов с тяжелым СОАС. Аналогичные результаты были и по EQ-5D ($B=-0,003$ (-0,005;-0,001), $p=0,021$, $R^2=0,024$). По специфичному для ХСН опроснику MNFLQ качество жизни также ухудшалось от группы без СОАС к группе с СОАС III, однако результат был незначимым ($B=0,258$ (0,054;0,462), $p=0,013$, $R^2=0,022$). Наихудшие показатели качества жизни были в группе с СОАС III по показателям ФКЗ SF-36 и ФС КССQ. Значимо различались и значения одышки, влияющей на качество жизни пациентов и являющейся одним из основных клинических симптомов ХСН.

Таблица 60 - Суммарные шкалы опросников качества жизни и одышки при СОАС

Опросники качества жизни	без СОАС M±SD	СОАС I M±SD	СОАС II M±SD	СОАС III M±SD	p
SF 36 ФКЗ	37,67±6,40	33,47±6,53	33,04±6,87	31,87±2,72	0,009
SF 36 ПКЗ	39,80±10,52	36,68±9,13	40,53±8,98	35,81±9,27	0,023
КССQ ФС	53,38±15,53	40,94±18,16	43,06±15,69	34,49±12,57	0,004
КССQ СКП	58,65±24,12	44,84±17,23	43,21±18,74	48,57±12,39	0,001
MHFLQ	40,67±20,46	46,63±16,25	50,73±22,78	53,00±23,10	0,092
EQ-5D	0,615±0,21	0,441±0,20	0,441±0,23	0,379±0,15	0,001
ВАШ EQ-5D	61,60±16,72	44,10±17,38	52,62±9,54	52,67±10,98	0,011
ВАШ одышки, мм	40,80±22,01	54,37±19,15	50,75±19,32	52,00±35,82	0,008

Поскольку в литературе обсуждается влияние СОАС на уровень тревоги и депрессии проанализирован ряд шкал. Уровень депрессии (табл. 61) в группе без СОАС соответствовали норме и по CES-D, и по HADS. А в группах с СОАС были статистически значимо выше и были на уровне «легкой депрессии».

Таблица 61 - Показатели тревоги и депрессии у пациентов с СОАС

Шкалы тревоги и депрессии	без СОАС M±SD	СОАС I M±SD	СОАС II M±SD	СОАС III M±SD	p
CES-D	15,10±8,26	20,92±7,34	24,36±8,71	22,00±5,11	0,001
HADS (депрессия)	6,30±4,35	8,31±3,59	8,13±4,13	8,71±2,97	0,012
HADS (тревога)	7,50±3,90	8,08±3,72	10,07±5,44	8,29±5,35	0,019
STAI (PT)	47,82±17,49	41,74±14,84	43,14±8,03	48,14±7,57	0,022
STAI (ЛТ)	39,55±9,12	36,89±14,03	37,14±10,58	38,57±8,11	0,603

Уровень тревоги во всех группах был умеренный по HADS и ЛТ STAI, а по PT STAI умеренный и высокий в группах СОАС, однако показатели были статистически не значимы по ЛТ.

Сравнение группы $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ и $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ по СОАС не демонстрировало различий по частоте тяжести апноэ ($\chi^2 - 5,452$, $p = 0,142$): нет апноэ - 22,0% (14,3%); легкое апноэ - 51,2% (66,7%); апноэ средней тяжести - 19,5% (14,3%); тяжелое апноэ - 7,3% (4,8%). Зато число апноэ с десатурацией было ниже у исследуемых с меньшей SMo ($p = 0,001$): 2,61 (1,12; 4,10) в сравнении с группой $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ 12,83 (8,59; 17,06) ($B = -10,216$ (-15,701; -4,732), $p = 0,001$, $R^2 - 0,068$). Вероятно, на фоне прогрессирования заболевания (ХСН) происходит некое «улучшение» клиники СОАС. Меньшими были ($p = 0,009$) показатели шкалы Эпфорт группы $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ - 4,42 (3,58; 5,25) в сравнении с $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ 5,86 (5,25; 6,46). Остальные показатели не различались.

По СОАС группы ХРБС без АС (ХРБС АС) различались по частоте тяжести апноэ ($\chi^2 - 12,516$, $p = 0,006$): нет апноэ - 17,9% (13,0%); легкое апноэ - 53,6% (47,8%); апноэ средней тяжести - 17,9% (34,8%); тяжелое апноэ - 10,7% (4,3%). В группе ХРБС с АС значимо снижались эпизоды центрального апноэ ($p = 0,016$) до 5,57 (3,30; 7,85) в сравнении с ХРБС без АС - 11,03 (8,52; 13,53) ($B = -5,454$ (-9,881; -1,026), $p = 0,016$, $R^2 - 0,027$) ($B = -16,033$ (-31,787; -0,279), $p = 0,046$, $R^2 - 0,016$). Число апноэ с храпом также меньше были в группе ХРБС с АС ($p = 0,046$) - 37,44 (30,36; 44,53) в сравнении с ХРБС без АС - 53,48 (43,81; 63,15), вероятно, из-за большей тяжести ХСН у исследуемых с АС.

Интересные данные были получены по СОАС в зависимости от наличия ЛГ - ХРБС без ЛГ (ХРБС с ЛГ). Как показатели шкалы Эпфорт ($p = 0,002$) 6,65 (6,06; 7,24) (5,34 (4,78; 5,91)), так и количество эпизодов обструктивного апноэ ($p = 0,001$) - 43,28 (31,41; 55,15) (24,23 (20,15; 28,32)) и апноэ с десатурацией ($p = 0,001$) - 12,41 (7,97; 16,85) (3,58 (2,19; 4,97)) было меньше в группе с ЛГ. По частоте СОАС ($\chi^2 - 24,991$, $p = 0,006$): легкое апноэ - 50,0% (54,3%); апноэ средней тяжести - 20,6% (23,9%); тяжелое апноэ - 17,6% (2,2%). В группе ХРБС с ЛГ значимо снижались эпизоды центрального апноэ ($B = -5,454$ (-9,881; -1,026), $p = 0,016$, $R^2 - 0,027$) и апноэ с храпом ($p = 0,046$): 57,14 (44,94; 69,35) (42,71 (34,52; 50,91)) ($B = -16,033$ (-31,787; -0,279), $p = 0,046$, $R^2 - 0,016$), вероятно, из-за

большей тяжести ХСН у исследуемых с ЛГ. С группы ХРБС без ЛГ (ХРБС с ЛГ) значительно различались ($\chi^2=0,001$): нет апноэ – 11,8% (19,6).

Сравнение показателей СОАС в группах ХРБС и НМК не продемонстрировало клинически значимой разницы. Частоте апноэ в группе ХРБС (НМК) была следующей ($\chi^2=16,517$, $p=0,001$): нет апноэ – 16,3% (33,3%); легкое апноэ – 52,5% (40,7%); апноэ средней тяжести – 22,5% (14,8%); тяжелое апноэ – 8,8% (11,1%).

Сравнение частоты апноэ в группах ХРБС (САК) продемонстрировало, что в случае САК выраженность апноэ: ($\chi^2=35,814$; $p=0,001$): нет апноэ – 16,3% (16,7%); легкое апноэ – 52,5% (20,8%); апноэ средней тяжести – 22,5% (41,7%); тяжелое апноэ – 8,8% (20,8%). Число эпизодов апноэ в группах значительно различалось в пользу пациентов с САК: число эпизодов обструктивного апноэ ($p=0,003$) - 32,89 (26,69;38,75) (46,00 (21,73;70,27)); число апноэ с храпом ($p=0,019$) - 51,52 (43,40;59,63) (66,25 (29,45;103,05)); число апноэ с десатурацией ($p=0,001$) - 8,15 (5,73;10,57) (26,75 (8,65;44,85)). Возможно, что САК вызывает большую выраженность СОАС.

Оценка частота апноэ в группах ХРБС (ВПС: ДАК) была следующей ($\chi^2=24,360$; $p=0,001$): нет апноэ – 16,3% (50,0%); легкое апноэ – 52,5% (0,0%); апноэ средней тяжести – 22,5% (50,0%); тяжелое апноэ – 8,8% (0,0%). Сравнение показателей СОАС ожидаемо выявило большую частоту тяжести апноэ в группе ХРБС в сравнении с (НАК) ($\chi^2=17,716$; $p=0,001$): нет апноэ – 16,3% (50,0%); легкое апноэ – 52,5% (33,3%); апноэ средней тяжести – 22,5% (16,7%); тяжелое апноэ – 8,8% (0,0%).

Проведенная оценка динамики за 10 лет показателей СОАС показала увеличение со временем числа эпизодов обструктивного и центрального апноэ и нарастание частоты эпизодов аноэ/гипопноэ с десатурацией и храпом (табл. 62). Однако, статистически значимое увеличение получено только для количества эпизодов обструктивного апноэ сна.

Пациенты в группах значительно различались по частоте СР и ФП ($\chi^2 = 33,763$; $p=0,001$): частота ФП (СР) у исследуемых без СОАС – 5,4% (26,8%); при легкой

степени СОАС – 64,9% (43,9%); при умеренной степени СОАС – 24,3%(17,1%); при тяжелой степени СОАС – 5,4% (12,2%) пациентов.

У исследуемых с синусовым ритмом проводился анализ ВСР (табл. 63). Наибольшие значения ВСР – общего тонуса ВНС и тонуса СНС по временным и по частотным показателям была в группе с СОАС III, и минимальные по временным у исследуемых с СОАС I и II.

Таблица 62 - Динамика показателей СОАС в течение 10 лет

Значения СОАС	Исходно M±SD	Через 10 лет M±SD	Средняя разность M (95% ДИ)	p
шкала Эпфорт	5,68±2,41	5,04±3,11	0,64 (-0,003;1,28)	0,051
Обструктивное апноэ	17,80±17,03	32,40±31,00	-14,60 (-23,78;-5,41)	0,002
Центральное апноэ	6,27±7,75	9,53±18,34	-3,27 (-8,21;1,67)	0,191
Апноэ с храпом	41,10±55,91	55,57±42,20	-14,48 (-24,98;-3,97)	0,008
Апноэ с десатурацией	4,52±7,44	7,89±14,54	-3,37 (-6,53;-0,21)	0,037

Анализ ЭКГ высокого разрешения (табл. 64) не показал изменений по ТСР. Однако показатели ППЖ демонстрировали увеличение TotQRSF, LAS40 от минимальных в группе без СОАС до максимальных при СОАС III. И минимальные показатели RMS40 были у исследуемых с СОАС III. По данным ППП минимальные значения PTotal были в группе пациентов без СОАС. По показателям QT все значения были максимальными у исследуемых с СОАС III и минимальными по QTd и QTp у больных без СОАС. Полученные вышперечисленные показатели могут быть связаны с более высокой желудочковой эктопической активностью у пациентов с ХРБС имеющих СОАС (таблица 5). Значимым было и снижение показателя MTWAm у пациентов с

СОАС, особенно в группе СОАС III, а у исследуемых без СОАС показатель MTWAm был в два-три раза выше.

Таблица 63 - Результаты ВСП в группах СОАС

Показатели ВСП	без СОАС M±SD	СОАС I M±SD	СОАС II M±SD	СОАС III M±SD	p
avNN	843,3±74,2	918,9±90,0	918,6±173,6	973,2±155,3	0,001
SDNN (мс)	132,8±40,9	121,4±35,2	111,0±43,9	149,4±70,4	0,015
pNN50%	8,73±8,89	7,53±7,11	6,71±5,64	9,00±8,53	0,620
rMSSD (мс)	33,64±22,92	32,53±13,54	42,43±34,58	40,20±14,67	0,140
SDNNidx (мс)	45,1±12,9	46,9±15,9	46,3±23,8	60,2±27,3	0,019
SDANN (мс)	121,2±43,3	105,1±31,0	93,3±39,4	128,6±70,0	0,008
VLF (мс ²)	1417,36 ±877,25	1921,35 ±1277,02	2528,14 ±1538,12	7220,00 ±5404,98	0,001
LF (мс ²)	603,6 ±388,6	726,9 ±520,8	1622,1 ±1510,8	2229,8 ±1021,5	0,001
HF (мс ²)	371,8±259,9	307,8±299,3	508,7±572,7	278,7±186,6	0,164
nHF (%)	32,2±19,8	30,1±12,7	30,3±12,5	17,0±9,4	0,002
ЧССд в мин	75,9±6,3	73,4±14,4	74,1±13,6	73,4±16,6	0,684
ЧССн в мин	63,2±7,3	62,1±10,0	64,3±15,3	62,7±17,7	0,644
ЦИ, %	121,1±12,3	118,2±13,4	117,3±15,3	119,3±11,1	0,453

Таблица 64 - Результаты ЭКГ высокого разрешения в группах СОАС

Показатель и ЭКГ	без СОАС M (95% ДИ)	СОАС I M (95% ДИ)	СОАС II M (95% ДИ)	СОАС III M (95% ДИ)	p
TO, %	-1,20 (-1,72;-0,68)	-2,76 (-3,81;-1,70)	-0,75 (-1,15;-0,35)	-1,93 (-3,72;-0,15)	0,130
TS, мс/RR	9,23 (6,13;12,34)	12,30 (8,30;1,30)	2,50 (1,52;3,48)	11,07 (2,56;16,57)	0,084

TotQRSF, мс	85,00 (81,8;88,2)	95,49 (89,7;95,3)	94,87 (88,1;95,3)	107,14 (96,1;118,2)	0,001
RMS40, мкВ	41,15 (35,26;47,05)	41,78 (37,26;46,30)	54,13 (42,68;65,59)	26,29 (21,67;30,90)	0,001
LAS40, мс	26,62 (27,68;31,55)	33,68 (31,16;36,20)	29,00 (25,13;32,87)	45,14 (35,17;55,12)	0,001
PTotal	117,60 (110,3;125,0)	128,38 (123,0;133,8)	135,50 (129,9;141,1)	127,00 (119,9;134,5)	0,006
RMS20, мкВ	3,95 (3,60;4,30)	3,86 (3,64;4,08)	4,30 (3,77;4,82)	3,72 (3,38;4,06)	0,227
QTс, мс	424,25 (417,3;431,2)	414,12 (409,1;419,12)	423,80 (416,5;431,1)	430,67 (414,4;447,0)	0,018
QTd	11,08 (9,52;12,65)	20,33 (18,18;22,49)	21,07 (17,82;24,33)	26,83 (19,47;34,20)	0,001
QTp, мс	79,33 (77,02;81,64)	82,07 (80,54;83,61)	81,27 (79,69;82,85)	85,67 (84,59;86,74)	0,028
MTWAm, мкВ	65,03 (18,1;112,0)	27,26 (19,8;34,7)	19,74 (15,5;24,0)	14,42 (11,0;17,9)	0,015

5.2. Изменение ФВД на фоне прогрессирования сердечного порока

Большинство показателей ФВД (табл. 65) по спирометрии в динамике за 10 лет наблюдения ухудшались, в том числе, основные значения обструктивных и рестриктивных показателей: ФЖЕЛ на 6,22% (4,06;8,38); ОФВ1 на 6,50% (4,52;8,47); ПОС на 6,57 (3,18;9,96); ЖЕЛ на 9,72 % (5,01;14,43); а также МВЛ на 4,25 % (1,62;6,88). Сравнение значений спирометрии демонстрировало значимое снижение обструктивных показателей в группе с меньшей площадью SМо (для ОФВ1 $B=-10,43$ (-14,34;-6,51), $p=0,001$, $R^2=0,062$; для ФЖЕЛ ($B=-7,43$ (-11,02;-3,85), $p=0,001$, $R^2=0,038$) и снижение МВЛ ($B=-5,33$ (-9,73;-0,93), $p=0,018$, $R^2=$

0,014). Рестриктивные показатели - ЖЕЛ в группе с меньшим SMO тоже были меньшими, не достигая значимости (табл. 66).

Таблица 65 - Динамика спирометрии за 10 лет наблюдения

Показатели ФВД	Исходные данные M±SD	Через 10 лет M±SD	Разница показателей M (95 % ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	75,20±13,88	68,98±16,91	6,22 (4,06;8,38)	0,001
ОФВ1, %	83,15±16,91	76,65±17,98	6,50 (4,52;8,47)	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,59±9,29	117,75±10,57	0,84 (-1,03;2,70)	0,376
ПОС, %	100,38±23,13	93,81±25,73	6,57 (3,18;9,96)	0,001
МОС25, %	93,51±25,39	92,20±25,20	1,32 (-2,13;4,77)	0,452
МОС50, %	82,53±26,53	83,81±29,39	-1,28 (-5,76;3,21)	0,574
МОС75, %	109,81±39,62	146,60±48,99	-36,79 (-61,18;-12,41)	0,003
ЖЕЛ, %	89,73±20,93	80,01±30,15	9,72 (5,01;14,43)	0,001
Ровыд, %	19,36±35,39	20,98±28,89	-1,62 (-6,32;3,08)	0,496
Ровд, %	90,69±20,65	84,92±30,42	5,78 (0,73;10,83)	0,025
ЕВ, %	117,94±26,52	96,24±43,14	21,70 (14,98;28,42)	0,001
МВЛ, %	64,90±19,86	60,65±21,30	4,25 (1,62;6,88)	0,002
ОФВ1/ЖЕЛ	106,66±21,48	125,48±63,48	-18,82 (-28,12;-9,52)	0,001

Поскольку течение ХСН сопровождаются изменениями в легких, была проведена оценка ФВД в группах без митрально-аортального стеноза и группе ХРБС с АС (табл. 67). По показателям спирометрии выявлено статистически значимое снижение как обструктивных (ФЖЕЛ), так и рестриктивных (ЖЕЛ) показателей в группе ХРБС с АС, а также уменьшение МВЛ на 5,54%. Так уменьшение ФЖЕЛ в группе ХРБС с АС было на 3,17%, ЖЕЛ на 6,04%, РО вдоха на 5,96%, РО выдоха на 9,4% в сравнении с исследуемыми с ХРБС без АС. Снижены были в группе ХРБС с АС и значения ОФВ1 на 3,12%, однако, разница была статистически незначима.

Таблица 66 - Показатели спирометрии у исследуемых ХРБС в зависимости от SМo

Показатели ФВД	ХРБС SМo>1,5см ² М (95% ДИ)	ХРБС SМo<1,5см ² М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	74,41 (72,58;76,25)	66,98 (63,45;70,51)	0,001
ОФВ1, %	82,27 (80,30;84,24)	71,84 (67,92;75,76)	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,98 (117,97;119,99)	115,31 (113,19;117,43)	0,001
ПОС, %	102,76 (99,92;105,60)	93,21 (88,57;97,85)	0,001
МОС25, %	100,04 (96,52;103,56)	89,90 (84,60;95,19)	0,001
МОС50, %	95,12 (90,86;99,38)	83,21 (76,23;90,19)	0,003
МОС75, %	131,37 (123,98;138,76)	115,99 (104,99;126,98)	0,020
Ровд, %	86,27 (82,47;90,08)	80,80 (76,42;85,19)	0,078
Ровыд, %	32,01 (26,70;37,32)	25,57 (21,53;29,61)	0,122
ЕВ, %	106,62 (102,42;110,81)	103,39 (97,98;108,80)	0,374
ЖЕЛ, %	85,70 (82,48 ;88,93)	80,67 (76,84;84,50)	0,066
МВЛ, %	64,34 (61,91;66,76)	59,01 (55,15;62,87)	0,018

Таблица 67 - Основные показатели спирометрии при комбинированном митрально-аортальном стенозе

Показатели ФВД	ХРБС без АС М (95% ДИ)	ХРБС с АС М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	73,69 (72,01;75,37)	70,52 (68,07;72,97)	0,049
ОФВ1, %	81,03 (79,15;82,92)	77,91 (75,31;80,50)	0,079
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,16 (117,15;119,17)	118,35 (116,97;119,73)	0,842
ПОС, %	101,70 (99,08;104,31)	97,29 (93,98;100,60)	0,070
Ровд, %	87,58 (84,71;90,45)	81,62 (77,49;85,74)	0,026
Ровыд, %	31,95 (27,69;36,22)	22,55 (19,03;26,07)	0,013
ЕВ, %	108,33 (104,88;111,77)	104,41 (99,46;109,35)	0,225
ЖЕЛ, %	86,81 (84,18;89,45)	80,77 (77,22;84,33)	0,013
МВЛ, %	65,11 (62,89;67,33)	59,57 (56,67;62,47)	0,007

Была выявлена разница по основным показателям ФВД пациентов с ЛГ (табл. 68), что естественно, с учетом ЭхоКГ изменений. Наблюдались изменения не только по рестриктивным (ЖЕЛ, РО вдоха, емкость вдоха), но и по обструктивным показателям спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1). Статистически значимо у исследуемых ХРБС с ЛГ на спирометрии в сравнении с исследуемыми ХРБС без ЛГ были ниже показатели, ответственные за обструктивные изменения: ОФВ1 (на 6,71%), ФЖЕЛ (на 4,6%) и ответственные за рестриктивные изменения ЖЕЛ (на 9,94%). А вот показатели МВЛ были близки, хоть в группе ХРБС с ЛГ МВЛ была ниже.

Таблица 68 - Показатели ФВД в зависимости от ЛГ

Показатели ФВД	ХРБС без ЛГ М (95% ДИ)	ХРБС с ЛГ М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	75,02 (73,02;77,02)	70,42 (68,41;72,44)	0,002
ОФВ1, %	83,54 (81,33;85,74)	76,83 (74,64 (79,03)	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	119,46 (118,29;120,62)	117,35 (116,20;118,49)	0,012
ПОС, %	102,46 (99,38;105,55)	98,45 (95,55;101,35)	0,065
МОС25, %	101,21 (97,36;105,07)	94,40 (91,03;97,78)	0,009
МОС50, %	100,06 (95,36;104,75)	85,15 (81,06;89,24)	0,001
МОС75, %	137,46 (128,98;145,94)	117,49 (111,36;123,62)	0,001
Ровд, %	90,97 (87,62;94,32)	80,58 (77,28;83,87)	0,001
Ровыд, %	27,50 (22,42;32,58)	30,97 (26,74;35,21)	0,297
ЕВ, %	114,82 (110,80;118,84)	99,84 (95,97;103,72)	0,001
ЖЕЛ, %	90,01 (86,97;93,05)	80,07 (77,09;83,04)	0,001
МВЛ, %	64,23 (61,77;66,69)	62,28 (59,97;65,18)	0,371

Сравнение значений спирометрии (табл. 69) у исследуемых с ФП и СР позволило выявить статистически значимое снижение при ФП рестриктивных показателей: ЖЕЛ на 14,63 %, и обструктивных: ФЖЕЛ на 12,51 %, ОФВ1 на 15,25 %, а также МВЛ. Рестриктивные изменения, вероятно, обусловлены

перибронхиальным отеком, развивающемся по мере прогрессирования МС, который был более выраженным при ФП.

Таблица 69 - Основные показатели спирометрии у исследуемых с СР и ФП

Показатели ФВД	СР М (95% ДИ)	ФП М (95% ДИ)	p
ФЖЕЛ, %	78,15 (76,27;80,03)	65,64 (63,34;67,95)	0,001
ОФВ1, %	86,85 (84,81;88,89)	71,60 (69,09;74,10)	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,91 (117,95;119,86)	117,37 (115,80;118,94)	0,089
ПОС, %	108,34 (105,33;111,36)	91,90 (88,80;94,99)	0,001
Ровд, %	92,66 (89,30;96,03)	75,25 (71,79;78,70)	0,001
Ровыд, %	33,79 (29,06;38,51)	25,33 (20,10;30,55)	0,111
ЕВ, %	115,15 (111,13;119,17)	96,77 (92,61;100,93)	0,001
ЖЕЛ, %	90,90 (87,91;93,88)	76,27 (73,04;79,49)	0,001
МВЛ, %	67,79 (65,18;70,39)	55,56 (52,82;58,31)	0,001

При сравнении исходных значений спирометрии в зависимости от ФК ХСН (табл. 70) минимальные показатели выявлены в группе с IV ФК ХСН, максимальные в группе с I ФК ХСН. У исследуемых статистически значимо снижались, как ответственные за рестриктивные изменения показатели ЖЕЛ, Ровд, ЕВ, так и ответственные за обструкцию ФЖЕЛ, ПОС и ОФВ1. А вот максимальные значения спирометрии, в том числе показатель МВЛ были максимальные у исследуемых со II ФК ХСН.

Следует отметить, что показатели спирометрии, ответственные и за обструктивные изменения, и за рестрицию коррелировали с данными ЭхоКГ (табл. 71): показатели гипертрофии ЛЖ имели среднюю силу связи с ОФВ1 и ФЖЕЛ. А значение ПОС коррелировало с показателями правых отделов сердца: ПП и ПЖ, достигая в последнем случае высокой силы обратной связи.

Было проведено сравнение по пациентам с ХРБС (МС) и НМК по показателям ФВД (табл. 72). Значимой разницы между группами не получено.

Таблица 70 - Изменения спирометрии в зависимости от ФК ХСН

Показатель ФВД	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	ФК IV M±SD	p
ФЖЕЛ, %	76,49±13,71	76,70±14,95	71,21±16,21	51,23±19,48	0,009
ОФВ1, %	83,72±13,72	84,07±17,07	77,56±18,55	58,79±23,75	0,016
ПОС, %	94,0±24,3	103,4±22,0	96,3±25,0	94,3±20,4	0,025
ОФВ1/ФЖЕЛ	117,4±9,3	117,9±10,1	116,9±10,4	124,8±6,5	0,277
ЖЕЛ, %	85,50±23,48	87,93±25,39	80,94±24,37	63,54±6,93	0,009
Ровд, %	87,07±21,44	88,85±26,44	80,06±23,47	63,54±6,93	0,090
Ровыд, %	42,14±23,50	26,80±13,94	27,51±23,01	20,31±9,55	0,047
ЕВ, %	101,3±31,8	110,6±33,6	104,5±28,1	80,3±8,4	0,007
МВЛ, %	62,42±19,82	66,98±19,45	62,09±22,86	58,77±29,13	0,022

Таблица 71 - Корреляция спирометрии и ЭхоКГ показателей

	ФЖЕЛ	ОФВ1	ПОС	МВЛ	ЖЕЛ	ЕВ
ЛП	-0,29**	-0,36**	-0,26*	-0,12	-0,16*	-0,14
КДР ЛЖ	-0,24*	-0,15	-0,06	0,11	-0,16	-0,1
КСР ЛЖ	-0,24*	-0,18	-0,01	0,02	-0,22**	-0,19**
ТМЖП	-0,49**	-0,60**	-0,10	-0,26**	0,02	-0,14
ТЗСЛЖ	-0,51**	-0,62**	-0,10	-0,24*	-0,06	-0,20*
ПЗР ПЖ	-0,45*	-0,43*	-0,54**	-0,09	-0,21*	-0,31**
ПП	-0,17	-0,47	-0,83**	-0,08	0,24	-0,16
SMo	0,10	0,23	0,33**	0,12	0,20**	0,15*

* - p<0,05; ** - p<0,001

Хотя значения ПОС были выше в группе с НМК (106,63±2,23%), более высокие показатели в этой группе ФЖЕЛ (74,14±1,45%) и ОФВ1 (82,43±1,59%) были статистически незначимы. Аналогично складывалась ситуация по рестриктивным показателям. Только Ровд было значимо большим у пациентов с

НМК ($35,98 \pm 4,22\%$), остальные показатели были выше, чем в группе с ХРБС, но значимость не достигалась.

Таблица 72 - Основные показатели спирометрии у исследуемых ХРБС и НМК

Показатели ФВД	ХРБС M \pm SD	НМК M \pm SD	p
ФЖЕЛ, %	72,35 \pm 17,05	74,14 \pm 16,16	0,287
ОФВ1, %	79,72 \pm 18,78	82,43 \pm 17,72	0,143
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,36 \pm 9,74	118,46 \pm 10,12	0,919
ПОС, %	100,10 \pm 25,08	106,63 \pm 24,82	0,009
Ровд, %	85,27 \pm 25,14	92,11 \pm 18,14	0,004
Ровыд, %	29,14 \pm 16,61	35,98 \pm 22,17	0,098
ЕВ, %	106,63 \pm 32,79	110,20 \pm 29,79	0,305
ЖЕЛ, %	84,60 \pm 24,86	88,21 \pm 22,86	0,171
МВЛ, %	63,32 \pm 20,85	63,95 \pm 21,45	0,769

Сравнение результатов значений спирометрии в группах со САК и МС (табл. 73) демонстрировало снижение и обструктивных и рестриктивных показателей в группе со САК. Исследуемые с ХРБС имели значимо большие: ФЖЕЛ - $72,35 \pm 0,73\%$; ОФВ1 - $79,72 \pm 0,80\%$; ЖЕЛ - $84,60 \pm 1,09\%$. Возможно, аортальный стеноз приводит к большим застойным явлениям в легких.

Анализ показателей ФВД при ВПС: ДАК (табл. 74), продемонстрировал более низкие значения основного рестриктивного показателя ЖЕЛ - $85,06 [68,34; 103,76]\%$ в группе ХРБС в сравнении с ВПС: ДАК $77,77 [57,18; 104,00]\%$. Значения обструктивных показателей ФВД были выше в группе ВПС: ДАК: ОФВ1 - $85,26 [85,00; 100,16]\%$ в отличии от группы ХРБС - $78,39 [71,49; 92,27]\%$. Лучше в группе ВПС: ДАК был и показатель МВЛ - $72,00 [69,47; 75,43]\%$. Вероятно, учитывая более молодой возраст пациентов с ВПС: ДАК можно говорить о том, что на фоне ХСН вначале выявляются рестриктивные изменения на фоне застоя жидкости, а позднее присоединяются обструктивные, обусловленные перибронхиальным отеком.

Таблица 73 - Основные показатели спирометрии у исследуемых ХРБС и САК

Показатели ФВД	ХРБС M±SD	САК M±SD	p
ФЖЕЛ, %	72,35±17,05	67,38±18,80	0,003
ОФВ1, %	79,72±18,78	75,24±21,61	0,017
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,36±9,74	117,54±11,31	0,442
ПОС, %	100,10±25,08	101,20±28,41	0,663
Ровд, %	85,27±25,14	72,62±25,66	0,001
Ровыд, %	29,14±16,61	37,11±20,62	0,055
ЕВ, %	106,63±32,79	89,30±31,15	0,001
ЖЕЛ, %	84,60±24,86	74,91±25,02	0,001
МВЛ, %	63,32±20,85	63,10±21,73	0,915

Таблица 74 - Основные показатели спирометрии у исследуемых ХРБС и ВПС:

ДАК

Показатели ФВД	ХРБС Me [Q1;Q3]	ВПС: ДАК Me [Q1;Q3]	p
ФЖЕЛ, %	73,64 [64,21;83,16]	79,52 [73,00;98,21]	0,255
ОФВ1, %	78,39 [71,49;92,27]	85,26 [85,00;100,16]	0,030
ОФВ1/ФЖЕЛ	122,92 [114,06;125,45]	116,28 [105,77;122,00]	0,151
ПОС, %	93,30 [77,69;113,07]	84,00 [74,55;130,79]	0,102
ЕВ, %	92,57 [78,90;119,37]	106,80 [43,23;156,00]	0,050
ЖЕЛ, %	77,77 [57,18;104,00]	85,06 [68,34;103,76]	0,024
МВЛ, %	60,00 [48,78;74,04]	72,00 [69,47;75,43]	0,018

Сравнение значений спирометрии с группой НАК (табл. 75) показало интересные результаты. Показатели обструкции были ниже в группе с ХРБС, а в группе с НАК статистически значимо выше: ФЖЕЛ - 77,27 [74,00;83,37] %, ОФВ1 86,50 [84,00;93,00] %. Неожиданно, значения рестриктивных показателей было ниже в группе с НАК: ЖЕЛ - 72,27 [62,30;86,86] %, емкость вдоха - 87,61 [73,00;108,80] %. С учетом данных ЭхоКГ объяснить подобные изменения только сердечной гемодинамикой нельзя.

Таблица 75 - Основные показатели спирометрии у исследуемых ХРБС и НАК

Показатели ФВД	ХРБС Ме [Q1;Q3]	НАК Ме [Q1;Q3]	p
ФЖЕЛ, %	73,64 [64,21;83,16]	77,27 [74,00;83,37]	0,001
ОФВ1, %	78,39 [71,49;92,27]	86,50 [84,00;93,00]	0,002
ОФВ1/ФЖЕЛ	122,92 [114,06;125,45]	118,13 [111,05;123,36]	0,003
ПОС, %	93,30 [77,69;113,07]	101,61 [83,62;107,00]	0,420
ЕВ, %	92,57 [78,90;119,37]	87,61 [73,00;108,80]	0,001
ЖЕЛ, %	77,77 [57,18;104,00]	72,27 [62,30;86,86]	0,001
МВЛ, %	60,00 [48,78;74,04]	58,09 [50,00;82,00]	0,438

Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРС

6.1. Изменения в состоянии эндотелиальной функции

Изучение ЭД по данным окклюзионной пробы выполнялось с помощью оценки изменения амплитуды сигнала, позволяющей определить кровенаполнение капилляров руки в ответ на выполняемую окклюзию. При сохранении функции эндотелия в мелких резистивных артериях и артериолах показатель индекса окклюзии в норме превышал величину 2,0. Вторым важным показателем при проведении окклюзии – задержка прохождения сигнала (сдвиг фазы). Этот параметр характеризует вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, расположенных дистальнее места окклюзии. Регистрировалось запаздывание прихода пульсовой волны из-за снижения тонуса гладкой мускулатуры артериальной стенки под воздействием монооксида азота. В эндотелии с сохраненной функцией значение запаздывания было более 10мс.

По результатам окклюзионной пробы (табл. 76) в зависимости от ФК ХСН у исследуемых выявлена ЭД, как в мелких резистивных артериях и артериолах (индекс окклюзии менее 2,0), так и в системе крупных проводящих артерий (показатель запаздывания менее 10 мс). Но если в случае значений индекса окклюзии по амплитуде между группами получены статистически значимые различия с наилучшими показателями у исследуемых с ХСН со II ФК ($1,83 \pm 0,74$) и наихудшими при I ФК ($1,40 \pm 0,28$). То в системе крупных артерий, по показателю сдвига фаз между каналами, максимальное снижение измерений было у исследуемых с ХСН со IV ФК ($-9,30 \pm 3,21$ мс), однако различия были статистически незначимы.

Показатель $AIr75$, который показывает вклад давления отражённой волны в пульсовое артериальное давление и позволяет количественно оценить тип кривой пульсовой волны, находились в рамках общепринятых для возраста 40-50 лет. Максимальные у исследуемых с I ФК ХСН - $14,83 \pm 7,34$ % и минимальный в

группе с III ФК ХСН - $11,56 \pm 13,54$ %, статистически значимой разницы между группами не было. Считается, что чем больше жесткость артериальной стенки, тем выше значение показателя индекса увеличения. И если в норме в молодом возрасте значение индекса аугментации имеет отрицательное значение, то с возрастом и увеличением ригидности артерий растет отраженная волна и значение индекса аугментации становится положительным. Возраст сосудистой стенки не имел статистически значимые различия между группами.

Таблица 76 - Показатели эндотелиальной функции в зависимости от ФК ХСН

Показатели ЭД	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	ФК IV M±SD	p
Индекс окклюзии по амплитуде	$1,40 \pm 0,28$	$1,83 \pm 0,74$	$1,66 \pm 0,58$	$1,70 \pm 0,53$	0,003
Сдвиг фаз между каналами, мс	$-6,59 \pm 7,10$	$-6,43 \pm 8,32$	$-6,27 \pm 8,60$	$-9,30 \pm 3,21$	0,795
Индекс окклюзии: канал 1	$1,69 \pm 0,3$	$2,11 \pm 1,0$	$1,76 \pm 0,7$	$1,70 \pm 0,2$	0,004
Индекс окклюзии: канал 2	$1,24 \pm 0,2$	$1,18 \pm 0,4$	$1,12 \pm 0,5$	$1,05 \pm 0,2$	0,291
AIp75, %	$14,8 \pm 7,3$	$14,2 \pm 11,4$	$11,6 \pm 13,5$	$11,95 \pm 10,4$	0,393
Возраст сосудистой стенки, лет	$61,7 \pm 13,4$	$82,8 \pm 8,4$	$68,3 \pm 17,0$	$64,5 \pm 8,0$	0,165

Была проведена оценка ЭД в зависимости от наличия перманентной ФП или СР. Исследуемые в группе с ФП, у которых проводилась оценка ЭД, относились к более старшей возрастной группе ($p=0,001$) – $61,98 \pm 0,71$ года в сравнении с пациентами с СР – $55,97 \pm 0,82$ лет. Разницы по росту (ФП $164,08 \pm 0,70$ см, СР $162,03 \pm 0,67$ см, $p=0,109$) и массе тела (ФП $73,77 \pm 0,99$ кг, СР $76,55 \pm 1,07$ кг, $p=0,065$) между группами не было. При сравнении результатов оценки ЭД выявлено, что по индексу окклюзии по амплитуде статистически значимо выше ($p=0,001$)

показатели были в группе с ФП 1,81 (1,69;1,94) в сравнении с СР 1,50 (1,40;1,60). Т.е. группа с СР в системе мелких резистивных артерий и артериол имела худшие показатели в сравнении с ФП. Статистически значимых различий по показателю сдвига фаз между каналами и индексу увеличения получено не было. Возможно, на результат влияла нерегулярность проведения пульсовой волны и неполное заполнение ЛЖ на фоне ФП.

Была сделана попытка оценки вклада АС у пациентов с ХРБС в выраженность ЭД. Различий по возрасту ($p=0,289$) - $58,64\pm 0,68$ лет (ХРБС без АС), $59,37\pm 1,35$ лет (ХРБС с АС) и росту ($p=0,855$) - $163,07\pm 1,19$ см (ХРБС с АС), $162,75\pm 0,59$ см (ХРБС без АС) между группами не было. Только масса тела исследуемых в группе ХРБС с АС - $77,44\pm 1,53$ кг была больше ($p=0,023$) в сравнении с пациентами с ХРБС без АС - $72,87\pm 0,89$ кг. Выявлены большие изменения в группе ХРБС без АС по ЭД в крупных проводящих артериях ($p=0,035$): $-5,24$ ($-6,67$; $-3,82$) (ХРБС с АС) и $-7,42$ ($-8,62$; $-6,22$) (ХРБС без АС). А вот индекс аугментации был значимо выше ($p=0,039$) в группе ХРБС с АС $15,45$ ($12,67$; $18,23$)%, отражая большую сосудистую жесткость артериальной стенки в этой группе исследуемых в сравнении с группой ХРБС без АС: $12,26$ ($10,62$; $13,90$)%. По показателям ЭД группы с разной SМo не различались, хотя значения сдвига фаз между каналами и индекса увеличения были выше в группе SМo $<1,5\text{см}^2$: $11,05$ ($-9,38$; $-3,67$)% и $13,25$ ($8,43$; $18,08$)%.

Группы ХРБС без ЛГ (с ЛГ) сравнивались по изменениям эндотелиальной функции. В системе мелких резистивных артерий в группе ХРБС с ЛГ показатели были лучше ($p=0,001$) на $0,34$: без ЛГ $1,52$ ($1,43$; $1,60$) и с ЛГ $1,86$ ($1,75$; $1,97$). По крупным проводящим артериям показатели статистически значимой разницы не получено. По жесткости сосудистой стенки значения были хуже ($p=0,038$) в группе с ЛГ на $3,03$ %: без ЛГ $11,67$ ($9,99$; $13,35$) и с ЛГ $14,70$ ($12,47$; $16,92$).

Сравнение значений ЭД не показало разницы по результатам окклюзионной пробы между группами ХРБС и НМК. Т.е., вероятно, можно говорить о том, что МС не вносил дополнительный вклад в систему мелких резистивных и крупных проводящих артерий в сравнении с исследуемыми с НМК. А вот контурный

анализ показал меньшую жесткость артерий ($p=0,001$) по $AIp75$ ($13,34\pm 0,72\%$) в группе МС в сравнении с НМК ($20,37\pm 1,72\%$). Сравнение результатов оценки ЭД в группе с ХРБС и САК по данным окклюзионной пробы не продемонстрировало разницы между группами. Только значение контурного анализа, оценивающего жесткость сосудистой стенки, было выше ($p=0,004$) у исследуемых с ХРБС ($AIp75 - 13,34\pm 0,72\%$) в сравнении с САК ($AIp75 - 8,56\pm 1,32\%$).

Сравнение значений ЭД в группах ХРБС и ВПС: ДАК и по окклюзионной пробе, и по контурному анализу выявило неожиданные изменения. Если по мелким резистивным артериям разницы между группами не было, хотя показатели исследуемых с ВПС: ДАК были ближе к норме. То в системе крупных проводящих артерий значение сдвига фаз между каналами было лучше ($p=0,001$) в группе ХРБС ($-7,10 [-10,80;-3,60]$ мс), чем в группе ВПС: ДАК ($-9,15 [-9,90;-8,40]$). Выраженность жесткости сосудистой стенки была выше ($p=0,001$) в группе ВПС: ДАК: $AIp75 - 27,70 [15,70;39,70]\%$ в сравнении с ХРБС: $14,55 [6,00;21,30]\%$. С учетом того, что эта группа пациентов была моложе, следовало ожидать лучших показателей ЭД. Объяснить полученные изменения только локализацией стенозом клапана нельзя, т.к. в группе с приобретенным АС показатель $AIp75$ был лучше в сравнении с группой ХРБС, а остальные значения контурного анализа и окклюзионной пробы не различались. Разницы по показателям ЭД при оценке результатов окклюзионной пробы в группах ХРБС и НАК не выявлено. Индекс окклюзии ($p=0,129$) $1,60 [1,20;2,10]$ (НАК $1,50 [1,20;5,00]$); сдвиг фаз $-7,10 [-10,80;-3,60]$ мс (НАК $-5,70 [-7,70;-5,00]$ мс).

Оценка динамики показателей ЭД за пять лет сколько-нибудь значимых различий не выявила (табл. 77). Снижение индекса окклюзии по амплитуде на $0,06$ и улучшение показателя сдвига фаза между каналами на $1,51$ мс были статистически не значимы. Так же, как и снижение на $1,92\%$ индекса увеличения. Только показатель возраста сосудистой стенки снижался статистически значимо на $5,94$ года, а ЧСС увеличивалась на $7,21$ удара в минуту. Последнее может быть проявлением постепенно прогрессирующей ХСН.

Таблица 77 - Динамика показателей окклюзионной пробы и контурного анализа за 5 лет

Показатели ЭД	Исходные значения M±SD	Через 5 лет M±SD	Разность показателей M (95% ДИ)	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,53±0,71	1,47±0,51	0,06 (-0,08;0,20)	0,373
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,64±10,94	-5,13±12,74	-1,51 (-5,61;2,58)	0,464
Индекс окклюзии: канал 1	1,75±0,97	1,56±0,53	0,19 (-0,03;0,41)	0,084
Индекс окклюзии: канал 2	1,19±0,44	1,10±0,27	0,09 (-0,01;0,18)	0,089
ЧСС в минуту	67,68±11,41	74,89±19,79	-7,21 (-11,71;-2,71)	0,002
Ar75, %	15,84±10,94	13,92±11,21	1,92 (-1,27;5,11)	0,233
Возраст сосудистой стенки, лет	68,22±15,12	62,28±14,83	5,94 (2,25;9,64)	0,002

6.2. Распространенность атеросклероза коронарных и сонных артерий

КАГ, как этап оценки коронарного русла перед возможной оперативной коррекцией порока, выполнена 64 пациентам с ХРБС (средний возраст 54,91 года) и 36 пациентам с САК (средний возраст 58,12 года). Частота атеросклероза коронарных артерий у исследуемых с ХРБС была ниже ($\chi^2=7,155$, $p=0,007$), достигая в 31,3%, при этом гемодинамически значимый стеноз (более 70%) был только у 4 пациентов (6,25%). В группе исследуемых с САК частота атеросклероза коронарных артерий составила 55,6 %, гемодинамически значимый стеноз был у 7 исследуемых (19,4%).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) сосудов шеи у 177 пациентов с ХРБС средняя толщина комплекса интима/медиа слева составила $0,84 \pm 0,14$, справа $0,84 \pm 0,15$, что было выше нормальных значений в $0,8$ мм, предложенных в 2011 г. ВНОК, но показатели значимо отличались от исследуемых с САК: слева $1,02 \pm 0,23$ ($p=0,001$), справа $0,98 \pm 0,17$ ($p=0,01$). Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях также значимо различалась в группе ХРБС (и САК): слева составила $67,2\%$ ($86,3\%$), $\chi^2=8,861$, $p=0,003$; справа – $70,5\%$ ($86,7\%$), $\chi^2=6,498$, $p=0,011$. Сравнение толщины интима/медиа у исследуемых с ХРБС и НМК показало меньшие значения показателей в группе НМК: слева $0,80 \pm 0,16$ ($p=0,121$), справа $0,76 \pm 0,08$ ($p=0,001$). Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях также различалась в группе НМК, в сравнении с ХРБС: слева $54,5\%$ ($\chi^2=2,639$, $p=0,104$); справа $54,5\%$ ($\chi^2=4,360$, $p=0,037$). При оценке динамики данных УЗИ каротидных артерий пациентов с ХРБС за 5 лет получено нарастание толщина комплекса интима/медиа, однако, значимых различий не получено: слева прирост $-0,056$ ($-0,12; 0,01$) мм; справа $-0,005$ ($-0,08; 0,07$) мм.

Глава 7. ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

7.1. Вариабельности сердечного ритма и ее динамика у исследуемых с ХРБС

Сравнение показателей ВСП (табл. 78) в группах МС и НМК продемонстрировало более низкие значения частотных (VLF 2098,23 (1849,21;2347,25) мс^2 , LF 866,91 (746,65;987,17) мс^2) и временных (SDNN 126,20 (121,68;130,72) мс, SDANN 111,85 (107,47;116,23) мс) показателей в группе исследуемых с ХРБС в сравнении с исследуемыми с НМК.

Таблица 78 - Показатели ВСП при ХРБС и НМК

Показатели ВСП	ХРБС М (95% ДИ)	НМК М (95% ДИ)	p
avNN	894,94 (881,54)	856,11 (835,99;876,23)	0,002
SDNN (мс)	126,20 (121,68;130,72)	138,09 (133,09;144,08)	0,002
pNN50%	7,56 (6,75;8,36)	7,44 (6,09;8,79)	0,883
rMSSD (мс)	32,68 (30,72;34,65)	35,25 (31,87;38,63)	0,172
SDNNidx (мс)	46,66 (44,86;48,86)	52,69 (50,08;55,31)	0,001
SDANN (мс)	111,85 (107,47;116,23)	122,36 (117,28;127,44)	0,005
VLF (мс^2)	2098,23 (1849,21;2347,25)	2878,31 (2437,11;3319,50)	0,001
LF (мс^2)	866,91 (746,65;987,17)	1385,58 (1132,69;1638,47)	0,001
HF (мс^2)	321,77 (282,45;361,09)	411,14 (317,43;504,85)	0,084
nHF (%)	28,56 (26,93;30,18)	22,48 (21,37;23,60)	0,001
ЧССд в мин	71,76 (70,73;72,79)	75,51 (73,76;77,27)	0,001
ЧССн в мин	60,15 (59,24;61,06)	61,17 (59,71;62,63)	0,277
ЦИ, %	119,85 (118,76;120,94)	123,80 (122,46;125,14)	0,001

Т.е. активность СНС была выше у пациентов с НМК по частотной (LF 1385,58 (1132,69;1638,47) мс^2) и временной области (SDANN 122,36 (117,28;127,44) мс). Выше был и общий тонус ВНС у исследуемых с НМК (SDNN

138,09 (133,09;144,08) мс), а также активность центральных механизмов регуляции (VLF 2878,31 (2437,11;3319,50) мс²). Имело место увеличение ЧССд 75,51 (73,76;77,27) в мин. в группе с НМК и соответственно ЦИ (123,80 (122,46;125,14)), а разницы по ЧССн не получено. Возможно, изменение ЧСС и активность СНС обусловлены большей «активностью» пациентов с НМК (большой ИД).

Сравнение показателей ВСР (табл. 79) не выявило значимых различий между группами ХРБС и САК. Вероятно, стеноз клапана вносит одинаковый вклад в активность СНС и ПНС. ЧСС также в группах практически не различалась. Хотя пациенты с САК были более «активны» и ИД был выше 47735,23±24592,56 мг*мин, чем у исследуемых с МС - 43683,02±22986,27 мг*мин.

Таблица 79 - Показатели ВСР при ХРБС и САК

Показатели ВСР	ХРБС М (95% ДИ)	САК М (95% ДИ)	p
avNN	894,94 (881,54)	881,39 (863,54;899,25)	0,246
SDNN (мс)	126,20 (121,68;130,72)	127,97 (121,31;134,64)	0,663
pNN50%	7,56 (6,75;8,36)	6,95 (5,83;8,07)	0,391
rMSSD (мс)	32,68 (30,72;34,65)	33,87 (30,54;37,19)	0,523
SDNNidx (мс)	46,66 (44,86;48,86)	49,55 (46,92;52,19)	0,073
SDANN (мс)	111,85 (107,47;116,23)	113,05 (106,34;119,77)	0,767
VLF (мс ²)	2098,2 (1849,21;2347,25)	2177,2 (1902,97;2451,45)	0,702
LF (мс ²)	866,91 (746,65;987,17)	930,97 (802,42;1059,52)	0,518
HF (мс ²)	321,77 (282,45;361,09)	340,11 (283,60;396,61)	0,600
nHF (%)	28,56 (26,93;30,18)	26,29 24,58;27,99)	0,017
ЧССд в мин	71,76 (70,73;72,79)	74,02 (71,38;74,99)	0,505
ЧССн в мин	60,15 (59,24;61,06)	60,64 (59,00;61,58)	0,055
ЦИ, %	119,85 (118,76;120,94)	122,41 (119,55;123,92)	0,154

Значения ВСР в зависимости от SMo демонстрировали более высокие значения в группе $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ по временным показателям SDNN ($B=14,45$ (2,373;26,525), $p=0,019$, $R^2=0,022$) и SDANN ($B=15,42$ (3,484;27,353), $p=0,012$, $R^2=0,025$), по частотным показателям значимой разницы не получено (табл. 80). Интересно, что значения ЧСС по ХМЭКГ были ниже у исследуемых с меньшей SMo : ЧССд ($B=-3,573$ (-5,929;-1,217), $p=0,003$, $R^2=0,017$); ЧССн ($B=-3,55$ (-5,564;-1,535), $p=0,001$, $R^2=0,023$). А разницы по частоте применения β -блокаторов между группами не было ($\chi^2=0,130$; $p=0,718$): 56,8% в группе $SMo > 1,5 \text{ см}^2$, 55,0% в группе с $SMo < 1,5 \text{ см}^2$. Влияние других групп препаратов на ЧСС требует обсуждения, т.к. частота применения спиронолактона в группе $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ была значимо выше - 87,5%, чем в группе $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ - 78,4% ($\chi^2=5,750$; $p=0,016$); а иАПФ наоборот, значимо меньше ($\chi^2=20,41$; $p=0,001$): $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ - 83,8%; $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ - 67,5%.

Таблица 80 - Показатели ВСР в зависимости от SMo

Показатели ВСР	ХРБС $SMo > 1,5 \text{ см}^2$ М (95% ДИ)	ХРБС $SMo < 1,5 \text{ см}^2$ М (95% ДИ)	p
avNN	897,27 (880,83;913,70)	879,14 (851,49;906,79)	0,294
SDNN (мс)	123,12 (117,52;128,73)	137,57 (126,11;149,03)	0,019
pNN50%	7,51 (6,46;8,56)	8,00 (5,95;10,05)	0,667
rMSSD (мс)	33,73 (30,94;36,53)	30,50 (27,15;33,85)	0,249
SDNNidx (мс)	45,92 (43,84;48,00)	48,14 (42,85;53,44)	0,359
SDANN (мс)	108,94 (103,19;114,69)	124,36 (114,49;134,23)	0,012
VLF (мс^2)	1865,71 (1632,28;2099,15)	1947,50 (1539,81;2355,19)	0,741
LF (мс^2)	803,02 (645,97;960,07)	839,93 (674,21;1005,65)	0,813
HF (мс^2)	315,02 (261,80;368,24)	368,36 (286,61;450,11)	0,333
nHF (%)	46,04 (30,09;61,99)	30,71 (27,73;33,70)	0,318
ЧССд в мин	76,33 (74,81;77,85)	72,76 (71,03;74,49)	0,003
ЧССн в мин	63,33 (62,08;64,58)	59,78 (58,18;61,38)	0,001
ЦИ, %	121,35 (119,95;122,76)	123,10 (121,31;124,90)	0,131

Разделение пациентов с ХРБС на группы с АС и без АС позволило сравнить показатели ВСР в полученных группах (табл. 81). Оказалось, что сравнение показателей ВСР демонстрировало снижение общего тонуса ВНС (SDNN 114,95 мс) и СНС (SDANN 101,16 мс) и повышение активности ПНС (rMSSD 37,37 мс) в сравнении с группой ХРБС без АС по временным показателям. По частотным показателям статистически значимые различия получены только по HF: 466,79 мс² против 115,23 мс² в группе без АС.

Таблица 81 - Влияние комбинированного митрально-аортального стеноза на показатели ВСР

Показатели ВСР	ХРБС без АС М (95 % ДИ)	ХРБС с АС М (95 % ДИ)	p
avNN	897,80 (881,94;913,66)	885,89 (860,98;910,81)	0,456
SDNN (мс)	129,77 (124,32;135,21)	114,95 (107,76;122,13)	0,006
pNN50%	7,23 (6,35;8,12)	8,58 (6,70;10,46)	0,161
rMSSD (мс)	31,20 (29,38;33,02)	37,37 (31,56;43,18)	0,008
SDNNidх (мс)	47,80 (45,76;49,84)	43,05 (39,28;46,83)	0,026
SDANN (мс)	115,23 (109,95;120,52)	101,16 (94,23;108,09)	0,007
VLF (мс ²)	2225,87 (1920,35;2531,38)	1695,16 (1323,30;2067,02)	0,073
LF (мс ²)	811,18 (704,97;917,40)	1042,89 (667,86;1417,93)	0,105
HF (мс ²)	275,85 (245,89;305,81)	466,79 (336,49;597,09)	0,001
nHF (%)	40,34 (27,23;53,46)	33,26 (29,85;36,67)	0,555
ЧССд в мин	75,25 (74,01;76,49)	73,05 (71,21;74,88)	0,064
ЧССн в мин	61,91 (60,86;62,96)	63,51 (61,82;65,21)	0,120
ЦИ, %	122,31 (121,21;123,41)	116,67 (114,30;119,05)	0,001

Сравнение показателей ВСР в группах (табл. 82) демонстрирует снижение как общего тонуса ВНС, так и тонуса СНС у исследуемых с ЛГ по временным показателям. По частотным показателям ВСР также отмечалось снижение как

VLF, так и LF. Статистически значимой разницы по HF и rMSSD между группами не получено. Разницы по ЧСС между группами не получено.

Таблица 82 - Показатели ВСР в зависимости от наличия ЛГ

Показатели ВСР	ХРБС без ЛГ М (95 % ДИ)	ХРБС с ЛГ М (95 % ДИ)	p
avNN	893,88 (876,73;911,03)	896,14 (874,96;917,31)	0,869
SDNN (мс)	133,52 (127,55;139,50)	117,89 (111,20;124,58)	0,001
pNN50%	7,00 (5,89;8,11)	8,19 (701;9,37)	0,149
rMSSD (мс)	32,98 (29,98;35,97)	32,35 (29,86;34,85)	0,756
SDNNidx (мс)	49,17 (46,74;51,59)	43,81 (41,17;46,45)	0,003
SDANN (мс)	118,02 (112,10;123,94)	104,84 (98,45;111,23)	0,003
VLF (мс ²)	2572,6 (2152,3;2992,8)	1559,8 (1351,0;1768,6)	0,001
LF (мс ²)	1056,40 (845,06;1267,75)	651,81 (569,78;733,84)	0,001
HF (мс ²)	332,17 (267,92;396,41)	309,97 (267,59;352,35)	0,580
nHF (%)	43,23 (24,65;61,81)	33,35 (30,80;35,90)	0,334
ЧССд в мин	75,48 (73,95;77,01)	74,27 (72,87;75,66)	0,256
ЧССн в мин	62,10 (60,77;63,44)	62,68 (61,48;63,88)	0,534
ЦИ, %	122,24 (120,67;123,80)	119,75 (118,38;121,11)	0,019

Поскольку на скорость стеноза теоретически может влиять ЧСС с помощью логистического регрессионного анализа было оценен вклад ЧССд и ЧССн по данным ХМЭКГ, а также показателей временной и частотной области ВСР на SMo: ЧССд (p=0,707), ЧССн (p=0,113), SDNN (p=0,770), SDANN (p=0,914), rMSSD (p=0,164), VLF (p=0,591), LF (p=0,339), HF (p=0,180). Статистически значимого влияния на SMo этих показателей не выявлено. Поскольку на наличие AC также возможно влияние ЧСС была проведена оценка вклада ЧССд и ЧССн по данным ХМЭКГ, а также показателей временной и частотной области ВСР: ЧССд (p=0,001, ОШ 0,946 (0,924;0,970)), ЧССн (p=0,001, ОШ 1,064 (1,036;1,093)), SDNN (p=0,001, ОШ 0,911 (0,861;0,964)), SDANN (p=0,004, ОШ 1,086

(1,027;1,149)), rMSSD ($p=0,001$, ОШ 1,045 (1,023;1,067)), VLF ($p=0,001$, ОШ 0,999 (0,999;1,000)), LF ($p=0,009$, ОШ 1,001 (1,000;1,003)). Статистически значимого влияния на АС не выявлено только для HF ($p=0,258$). Дополнительно проведена оценка вклада показателей ВСР в ЛГ. Во временной области по основным показателям получена статистическая значимость: SDNN ($p=0,001$, ОШ 0,925 (ДИ 0,885;0,968)), SDANN ($p=0,003$, ОШ 1,071 (ДИ 1,024;1,120)), rMSSD ($p=0,018$, ОШ 1,022 (ДИ 1,004;1,040)). По частотной области значимость была только по VLF ($p=0,046$, ОШ 1,000 (ДИ 0,999;1,000)), по LF ($p=0,349$) и HF ($p=0,120$) значимости не получено. Свое влияние на ЛГ оказывала и ЧСС: ЧССд ($p=0,020$, ОШ 0,977 (0,957;0,996)), ЧССн ($p=0,025$, ОШ 1,027 (1,003;1,051)).

Сравнение показателей ВСР в группах ВПС: ДАК и ХРБС не выявило в целом никаких значимых различий по показателям частотной и временной области (табл. 83). ЧССд и ЧССн, а также ЦИ значимо не различались.

Таблица 83 - Показатели ВСР при ХРБС и ВПС: ДАК

Показатели ВСР	ХРБС Ме [Q1;Q3]	ВПС: ДАК Ме [Q1;Q3]	p
avNN	873,00 [809,00;964,00]	837,00 [724,00;993,00]	0,007
SDNN (мс)	123,00 [99,00;148,00]	113,50 [93,00;137,00]	0,469
pNN50%	5,00 [1,00;12,00]	3,00 [1,00;9,00]	0,938
rMSSD (мс)	30,00 [21,00;41,00]	29,00 [24,00;55,00]	0,194
SDNNidx (мс)	47,00 [34,00;55,00]	42,50 [37,00;53,00]	0,791
SDANN (мс)	108,00 [86,00;128,00]	94,00 [86,00;125,00]	0,508
VLF (мс ²)	1570,0 [836,0;2534,0]	1439,0 [1008,0;2035,0]	0,812
LF (мс ²)	586,00 [302,00;1018,00]	804,00 [311,00;1165,00]	0,362
HF (мс ²)	198,00 [103,00;454,00]	211,50 [166,00;306,00]	0,347
nHF (%)	26,00 [18,00;36,00]	22,50 [19,00;30,00]	0,424
ЧССд в мин	73,00 [65,00;77,00]	74,50 [64,00;91,00]	0,218
ЧССн в мин	60,00 [54,00;67,00]	66,50 [54,00;74,00]	0,114
ЦИ, %	118,00 [112,00;127,00]	119,00 [114,00;123,00]	0,124

Таблица 84 - Показатели ВСР при ХРБС и НАК

Показатели ВСР	ХРБС Ме [Q1;Q3]	НАК Ме [Q1;Q3]	p
avNN	873,00 [809,00;964,00]	831,00 [754,00;840,00]	0,001
SDNN (мс)	123,00 [99,00;148,00]	141,00 [129,00;146,00]	0,008
pNN50%	5,00 [1,00;12,00]	3,00 [2,00;5,00]	0,530
rMSSD (мс)	30,00 [21,00;41,00]	22,00 [20,00;33,00]	0,520
SDNNidx (мс)	47,00 [34,00;55,00]	50,00 [47,00;66,00]	0,001
SDANN (мс)	108,00 [86,00;128,00]	122,00 [107,00;132,00]	0,040
VLF (мс ²)	1570,00 [836,00;2534,00]	2203,00 [1739,00;3122,00]	0,020
LF (мс ²)	586,00 [302,00;1018,00]	754,00 [454,00;2038,00]	0,015
HF (мс ²)	198,00 [103,00;454,00]	201,00 [116,00;539,00]	0,312
nHF (%)	26,00 [18,00;36,00]	19,00 [14,00;23,00]	0,141
ЧССд в мин	73,00 [65,00;77,00]	78,00 [76,00;86,00]	0,556
ЧССн в мин	60,00 [54,00;67,00]	62,00 [60,00;74,00]	0,001
ЦИ, %	118,00 [112,00;127,00]	127,00 [118,00;129,00]	0,576

Сравнение показателей ВСР (табл. 84) показывает статистически значимо более высокий общий тонус ВНС у исследуемых с НАК (SDNN 141,00 [129,00;146,00] мс) и активность центральных механизмов регуляции (VLF 2203,00 [1739,00;3122,00] мс²). Отмечался и более высокий симпатический тонус по частотным (LF 754,00 [454,00;2038,00] мс²) и временным показателям (SDANN 122,00 [107,00;132,00] мс), но в последнем случае различия были незначимы. По парасимпатическому тону значения временной и частотной области также были выше у пациентов с НАК, но разница между показателями была статистически незначимой. Средняя ЧССд и ЧССн была выше в группе с НАК, но только значение ЧССн было значимо выше: 62,00 [60,00;74,00] в мин.

В динамике у пациентов с ХРБС, которые сохраняли синусовый ритм, имело место снижение показателей временного анализа ВСР (табл. 85): SDNN на 4,14 мс, rMSSD на 2,07 мс, SDANN на 2,85 мс, pNN50 на 1,17 %. Эти изменения, однако, были статистически не значимы, кроме снижения SDNNidx на 3,46 мс

Значения показателей спектрального анализа статистически значимо снижались по VLF на 301,37 мс² и по HF на 75,95 мс²; снижение LF на 182,20 мс².

Таблица 85 - Динамика показателей ВСР у больных с ХРБС

Показатели ВСР	Исходные значения M±SD	Через 10 лет M±SD	Разность показателей M (95% ДИ)	p
avNN	895,15±115,82	903,29±109,20	-8,15 (-24,94;8,65)	0,340
SDNN (мс)	122,88±42,68	118,56±40,16	4,14 (-0,62;9,25)	0,086
pNN50%	7,39±7,22	6,22±7,02	1,17 (-0,03;2,37)	0,056
rMSSD (мс)	33,00±20,75	30,93±14,19	2,07 (-1,02;5,17)	0,188
SDNNidx (мс)	47,12±15,85	43,66±14,72	3,46 (1,71;5,22)	0,001
SDANN (мс)	107,95±40,34	105,09±38,41	2,85 (-2,07;7,78)	0,255
VLF (мс ²)	1913,5±1471,5	1612,1±1229,1	301,37 (86,1;516,6)	0,006
LF (мс ²)	842,88±1164,14	660,68±536,18	182,2 (1,65;362,74)	0,048
HF (мс ²)	328,32±407,23	252,37±221,03	75,95 (15,9;136,0)	0,013
nHF (%)	28,27±15,55	29,37±14,36	-1,10 (-2,78;0,59)	0,201
ЧССд в мин	74,54±13,03	74,09±11,70	-0,15 (-1,34;1,04)	0,522
ЧССн в мин	62,98±11,15	63,13±10,41	-0,20 (-1,86;1,45)	0,805

Важно, что показатели ВСР различались в зависимости от ФК ХСН, определяемого по тесту 6-минутной ходьбы (табл. 86). Показатели индекса rMSSD, pNN50%, отражающие активность ПНС увеличивались от I ФК к III ФК. Аналогично, и показатель частотной области (HF) увеличивался почти в два раза при III ФК, в сравнении с I и II ФК ХСН. По временной области показатель SDANN, отражающий активность СНС был минимальным в группе со II ФК ХСН, хотя значимого различия между группами не получено. Зато по частотному спектру в группе исследуемых со II ФК показатель LF, также показывающий активность СНС был минимальным. Аналогично тонусу СНС вели себя показатели общего тонуса ВСР: SDNN и ультранизкочастотный компонент VLF,

отражающий действие центральных механизмов регуляции, которые были минимальными при II ФК ХСН.

Таблица 86 - Значения ВСП в зависимости от ФК ХСН

Показатели ВСП	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	p
avNN	883,88±82,45	872,81±131,30	946,75±129,32	0,003
SDNN (мс)	134,88±48,54	121,67±46,87	139,50±40,63	0,057
pNN50 (%)	7,63±9,54	5,41±5,81	10,92±7,48	0,001
rMSSD (мс)	27,13±15,34	28,85±13,48	44,83±25,92	0,001
SDNNidx (мс)	50,75±23,08	43,07±15,30	53,83±18,57	0,001
SDANN (мс)	117,75±43,81	109,07±46,17	120,25±39,20	0,288
VLF (мс ²)	2443,0±2378,0	2215,2±3105,8	2650,3±2114,7	0,654
LF (мс ²)	958,25±964,01	784,85±1011,85	1449,92±1942,09	0,015
HF (мс ²)	290,88±268,63	217,56±178,36	567,17±634,27	0,001
nHF (%)	114,56±259,16	24,44±11,66	32,08±12,65	0,001
ЧССд в мин	74,69±15,77	72,94±10,42	76,38±13,19	0,052
ЧССн в мин	59,33±9,28	61,21±9,71	64,94±12,63	0,001

В группах исследуемых, разделенных по ФК ХСН через 10 лет наблюдения отмечалась следующая картина (табл. 87): ответственный за общий тонус ВНС показатель SDNN, отражающий тонус симпатического отдела - SDANN снижались от ФК I к ФК III. Как и ультранизкочастотный компонент VLF, показывающий действие центральных механизмов регуляции, хотя клинически не значимо.

Таблица 87 - Значения ВСР в зависимости от ФК ХСН через 10 лет

Показатели ВСР	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	p
avNN	921,12±106,47	914,18±104,26	873,44±95,96	0,102
SDNN (мс)	126,0±27,39	116,35±35,10	104,22±33,59	0,033
pNN50%	4,86±5,48	6,00±7,46	7,33±5,97	0,336
rMSSD (мс)	30,00±19,33	30,88±13,24	32,89±11,51	0,695
SDNNidx (мс)	46,00±11,46	41,53±13,81	44,33±9,00	0,220
SDANN (мс)	111,86±24,00	103,12±34,42	88,56±33,62	0,014
VLF (мс ²)	1710,9±1255,1	1427,5±749,2	1386,8±786,8	0,287
LF (мс ²)	562,00±337,65	635,47±464,68	661,00±445,09	0,649
HF (мс ²)	203,71±173,30	259,94±262,80	286,44±171,09	0,334
nHF (%)	26,43±13,38	28,12±13,29	33,89±14,88	0,061
ЧССд в мин	70,17±8,65	74,36±12,44	73,73±12,22	0,101
ЧССн в мин	61,00±6,69	61,47±10,46	65,45±10,81	0,007

7.2. Вегетативная нейропатия у пациентов с митральным стенозом

Анализ результатов ЭхоКГ (табл. 88) по симпатическому отделу ВНС: АОП (АДс), КИН (АДд) у исследуемых со сниженной реактивностью СНС показал увеличение линейных размеров ЛЖ (КДР $5,88 \pm 0,23$ см и КСР $3,96 \pm 0,23$ см), размеры аорты ($3,70 \pm 0,15$ см). Показатели размеров ЛП ($4,24 \pm 0,13$ см) и давления на ТК ($25,00 \pm 0,96$ mmHg), наоборот, были наименьшие при отсутствии значимой разницы по SMo, хотя у исследуемых со сниженной реактивностью СНС имелась тенденция к большим размерам SMo. Следует отметить, что по тесту КИН (АДд) различия в группах были статистически незначимы. По тестам парасимпатического отдела ВНС (К.ГД и К.30:15) результаты получились противоположные. При сниженной реактивности ПНС наименьшие показатели ЛП ($4,85 \pm 0,15$ см) и давления на ТК ($30,71 \pm 1,29$ mmHg) были по данным теста при К.ГД и наибольшие по К.30:15, хотя значимость показателей достигнута для уровня давления на ТК ($38,96 \pm 1,27$ mmHg). Разницы по SMo между группами не

получено. Для К.В. значимые различия достигнуты по КДР с максимальным показателем ($5,60 \pm 0,08$ см) в группе нормального значения теста, и правым отделам сердца (ПП $5,15 \pm 0,21$, ПЖ $2,83 \pm 0,05$).

Таблица 88 - Показатели ЭхоКГ при вегетативных тестах

Вегетативный тест	Показатель ЭхоКГ	Нормальное значение теста M \pm SEM	Пограничное значение теста M \pm SEM	Патологическое значение теста M \pm SEM	p
АОП (АДс)	Аорта, см	3,39 \pm 0,04	3,26 \pm 0,08	3,70 \pm 0,15	0,026
	ЛП, см	5,05 \pm 0,08	4,82 \pm 0,10	4,24 \pm 0,13	0,020
	КДР ЛЖ, см	5,61 \pm 0,07	5,42 \pm 0,07	5,88 \pm 0,23	0,003
	КСР ЛЖ, см	3,64 \pm 0,07	3,53 \pm 0,04	3,96 \pm 0,23	0,008
	ФВ, %	63,76 \pm 0,61	63,44 \pm 0,63	60,75 \pm 1,93	0,048
	ТМЖП, см	1,06 \pm 0,02	1,04 \pm 0,03	1,06 \pm 0,09	0,149
	ТЗСЛЖ, см	1,05 \pm 0,02	1,03 \pm 0,04	1,06 \pm 0,08	0,175
	ПЗР ПЖ, см	2,77 \pm 0,03	2,85 \pm 0,08	2,45 \pm 0,03	0,059
	ПП, см	5,11 \pm 0,23	4,76 \pm 0,10	4,09 \pm 0,34	0,280
	SMo, см ²	1,62 \pm 0,06	1,77 \pm 0,10	1,9 \pm 0,18	0,757
	Давление ТК, мм рт.ст.	34,00 \pm 0,93	40,50 \pm 2,23	25,00 \pm 0,96	0,001
КИН (АДд)	Аорта, см	3,26 \pm 0,05	3,41 \pm 0,07	3,39 \pm 0,06	0,693
	ЛП, см	4,95 \pm 0,16	4,83 \pm 0,10	5,00 \pm 0,09	0,162
	КДР ЛЖ, см	5,44 \pm 0,07	5,58 \pm 0,10	5,63 \pm 0,08	0,150
	КСР ЛЖ, см	3,47 \pm 0,06	3,64 \pm 0,08	3,69 \pm 0,08	0,521
	ФВ, %	65,09 \pm 0,57	63,05 \pm 0,60	63,11 \pm 0,84	0,640
	ТМЖП, см	0,92 \pm 0,03	1,09 \pm 0,04	1,08 \pm 0,02	0,014
	ТЗСЛЖ, см	0,97 \pm 0,03	1,05 \pm 0,03	1,06 \pm 0,02	0,414
	ПЗР ПЖ, см	2,72 \pm 0,07	2,74 \pm 0,05	2,84 \pm 0,06	0,440
	ПП, см	5,70 \pm 0,55	4,54 \pm 0,16	4,90 \pm 0,17	0,120

	SMo, см ²	1,55±0,10	1,69±0,07	1,74±0,09	0,092
	Давление ТК, мм рт.ст.	34,36±2,07	38,95±2,17	32,70±0,75	0,291
К.В.	Аорта, см	3,42±0,06	3,23±0,07	3,21±0,07	0,547
	ЛП, см	5,17±0,09	4,73±0,02	4,7615±0,10	0,822
	КДР ЛЖ, см	5,60±0,08	5,49±0,11	5,50±0,11	0,008
	КСР ЛЖ, см	3,66±0,07	3,53±0,09	3,55±0,08	0,115
	ФВ, %	63,43±0,66	64,00±0,96	64,23±0,59	0,474
	ТМЖП, см	1,04±0,02	1,07±0,13	1,07±0,05	0,998
	ТЗСЛЖ, см	1,01±0,02	1,12±0,06	1,00±0,03	0,291
	ПЗР ПЖ, см	2,83±0,05	3,20±0,40	2,53±0,05	0,001
	ПП, см	5,15±0,21	4,98±0,19	4,55±0,17	0,046
	SMo, см ²	1,58±0,07	1,98±0,18	1,57±0,07	0,056
	Давление ТК, мм рт.ст.	35,11±1,11	31,50±1,61	41,00±2,75	0,633
К. ГД	Аорта, см	3,38±0,05	3,16±0,14	3,25±0,09	0,122
	ЛП, см	5,05±0,08	4,90±0,18	4,85±0,15	0,346
	КДР ЛЖ, см	5,58±0,07	5,27±0,17	5,63±0,15	0,302
	КСР ЛЖ, см	3,64±0,06	3,35±0,17834	3,60±0,13	0,056
	ФВ, %	63,57±0,53	62,67±0,92	64,86±1,06	0,670
	ТМЖП, см	1,07±0,02	1,06±0,06	1,02±0,06	0,718
	ТЗСЛЖ, см	1,03±0,02	1,00±0,04	1,10±0,06	0,143
	ПЗР ПЖ, см	2,83±0,05	2,51±0,09	2,66±0,07	0,011
	ПП, см	5,01±0,12	4,28±0,01	4,33±0,08	0,007
	SMo, см ²	1,65±0,09	1,47±0,17	1,62±0,06	0,894
	Давление ТК, мм рт.ст.	37,54±1,31	37,67±4,10	30,71±1,29	0,003
К. 30:15	Аорта, см	3,40±0,07	3,2717±0,16	3,3250±0,05	0,945
	ЛП, см	4,69±0,10	5,13±0,11	5,18±0,09	0,386

КДР ЛЖ, см	5,60±0,08	5,66±0,22	5,52±0,08	0,043
КСР ЛЖ, см	3,67±0,08	3,68±0,17	3,57±0,07	0,830
ФВ, %	62,93±0,96	62,17±0,53	64,58±0,56	0,426
ТМЖП, см	1,08±0,03	0,90±0,04	1,07±0,03	0,232
ТЗСЛЖ, см	1,10±0,04	1,01±0,06	1,01±0,02	0,050
ПЗР ПЖ, см	2,91±0,12	2,77±0,08	2,71±0,05	0,777
ПП, см	4,65±0,15	4,60±0,29	5,04±0,14	0,403
SMo, см ²	1,74±0,09	1,31±0,07	1,61±0,074	0,352
Давление ТК, мм рт.ст.	32,93±1,59	35,50±4,85	38,96±1,27	0,001

Сравнение показателей вегетативных тестов у исследуемых с ХРБС в зависимости от ФК ХСН (табл. 89) выявило патологические значения состояния ПНС. Так результаты К.30:15 имели пограничное значение при II ФК (1,01±0,03) и патологическое при других ФК ХСН, однако значимой разницы между ФК получено не было. Значения К.ГД оставались в пределах нормы, но значимо росли от I ФК (1,99±0,17) к IV ФК ХСН (2,54±0,55). По симпатическому отделу ВНС значение АОП (АДс) было в пределах нормы и не различалось между группами с разными ФК ХСН. По другому показателю КИН (АДд) все значения соответствовали сниженной реактивности СНС и значимо различались между группами: минимальные у исследуемых с III ФК (2,90±1,09) и максимальные с I ФК (9,20±1,39). К.В. при всех ФК ХСН имел нормальные значения и не отличался значимо между группами.

Сравнение дистанции теста 6-минутной ходьбы в зависимости от проводимой вегетативной пробы не показало статистически значимой разницы в дистанции теста между нормальным, пограничным и патологическим значением теста. За исключением КИН (АДд), когда у исследуемых со сниженной реактивностью СНС отмечалась минимальная дистанция 302,21±18,02 метра. Меньшая дистанция в 319,91±25,56 метра была и при сниженной реактивности СНС по данным АОП (АДс), но статистическая значимость не получена.

Таблица 89 - Показатели вегетативных тестов в зависимости от ФК ХСН

Вегетативный тест	I ФК M±SEM	II ФК M±SEM	III ФК M±SEM	IV ФК M±SEM	p
АОП (АДс)	-3,20±1,60	3,79±1,67	2,62±1,64	-6,00±4,56	0,284
КИН (АДд)	9,20±1,39	5,84±1,07	2,90±1,09	6,67±2,11	0,003
К.В.	1,58±0,09	1,81±0,07	2,24±0,23	1,57±0,16	0,078
К. ГД	1,99±0,17	2,08±0,12	2,08±0,15	2,54±0,55	0,005
К. 30:15	0,96±0,03	1,01±0,03	0,93±0,03	1,00±0,10	0,223

Изучение динамики вегетативной нейропатии выполнялось в течение 5 лет (табл. 90) и показало незначимое снижение АОП (АДс) на 3,60 с пограничных значений ($11,73 \pm 1,56$) до нормы ($8,13 \pm 3,17$) и сниженную реактивность СНС по КИН (АДд) с нарастанием показателя на 1,6. Значения ПНС по К.ГД были в пределах нормы, а по К.30:15 снижались на 0,08: с нормальных значений - $1,07 \pm 0,02$ до патологических - $0,99 \pm 0,004$, однако статистически незначимо. К.В. на протяжении 5 лет оставался в пределах нормальных значений. Поскольку динамика показателей практически отсутствовала и не приближалась к статистической значимости период наблюдения был ограничен 5 годами.

Таблица 90 - Динамика показателей вегетативных тестов

Вегетативный тест	Исходно M±SEM	Через 5 лет M±SEM	Разность значений M (95% ДИ)	p
АОП (АДс)	$11,73 \pm 1,56$	$8,13 \pm 3,17$	3,60 (-3,19;10,39)	0,293
КИН (АДд)	$2,67 \pm 1,43$	$4,27 \pm 0,89$	-1,60 (-5,88;2,68)	0,457
К.В.	$1,38 \pm 0,14$	$1,52 \pm 0,15$	-0,14 (-0,66;0,38)	0,572
К. ГД	$2,44 \pm 0,58$	$1,57 \pm 0,20$	0,87 (-0,58;2,32)	0,219
К. 30:15	$1,07 \pm 0,02$	$0,99 \pm 0,004$	0,08 (0,06;0,11)	0,001

Глава 8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ТРЕВОГИ, ДЕПРЕССИИ И ИХ ДИНАМИКИ

8.1. Результаты оценки качества жизни общими (SF-36, EQ-5D) и специфическими (KCCQ, MHFLQ) опросниками

Учитывая динамику ЭхоКГ показателей и теста 6-минутной ходьбы следовало ожидать динамику изменений качества жизни у исследуемых (табл. 91). Оценка показателей качества жизни не демонстрировала значимых различий за 10 лет по суммарным шкалам SF36, KCCQ СКП и опроснику EQ-5D. Значение MHFLQ демонстрировало улучшение качество жизни, снижаясь на 0,93 (-2,96;1,10), но значения показателя было незначимо. Значимое ухудшение получено только по суммарной шкале KCCQ ФС: снижение на 3,78 (1,95;5,62) и ВАШ EQ-5D: снижение на 5,36 (-3,09;-0,87). Отмечалась значимая динамика по ряду шкал SF36 (PF, RP, MH) и одному домену KCCQ (СтС): снижение качества жизни: по SF36 PF на 0,11 (0,02;0,21); SF36 MH на 0,22 0,22 (0,10;0,35); KCCQ СтС на 88,07 (4,41;11,73). С другой стороны, по шкале качество жизни SF36 RP отмечалось улучшение на 0,21 (0,30;-0,13).

Таблица 91 - Динамика показателей качества жизни за 10 лет

Опросники качества жизни	Исходно M±SD	Через 10 лет M±SD	Разница за 10 лет M (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,533±0,214	0,529±0,175	0,005 (-0,031;0,041)	0,795
ВАШ EQ-5D	52,43±14,96	47,07±17,78	5,36 (-3,09;-0,87)	0,001
SF36 PF	-2,21±0,96	-2,32±1,06	0,11 (0,02;0,21)	0,020
SF36 RP	-2,12±0,75	-1,90±0,79	-0,21 (-0,30;-0,13)	0,001
SF36 BP	-1,16±0,74	-1,21±0,73	0,05 (-0,05;0,15)	0,337
SF36 GH	-1,73±0,73	-1,77±0,78	0,03 (-0,07;0,14)	0,509

SF36 VT	-0,99±0,83	-0,97±0,82	-0,02 (-0,11;0,07)	0,681
SF36 SF	-1,32±1,00	-1,21±0,99	-0,11 (-0,25;0,03)	0,117
SF36 RE	-1,71±1,08	-1,68±1,11	-0,03 (-0,17;0,11)	0,669
SF36 MH	-1,27±0,91	-1,49±0,94	0,22 (0,10;0,35)	0,001
SF36 ФКЗ	34,72±6,04	34,35±7,03	0,37 (-0,33;1,07)	0,304
SF36 ПКЗ	39,64±9,33	39,09±9,47	0,55 (-0,66;1,77)	0,371
КССQ ФО	42,51±19,17	40,23±21,18	2,28 (-0,04;4,60)	0,054
КССQ Сим	49,27±20,50	44,81±18,82	4,46 (2,02;6,91)	0,001
КССQ СтС	44,21±24,26	36,14±19,67	8,07 (4,41;11,73)	0,001
КССQ СО	42,46±22,61	44,82±22,29	-2,37 (-6,39;1,65)	0,247
КССQ СпС	55,04±24,03	52,41±25,86	2,63 (-1,32;6,59)	0,191
КССQ КЖ	45,03±23,77	47,08±19,38	-2,05 (-5,37;1,28)	0,226
КССQ ФС	46,02±16,40	42,23±16,43	3,78 (1,95;5,62)	0,001
КССQ СКП	49,04±20,05	49,21±17,38	-0,18 (-2,83-2,37)	0,897
MHFLQ	46,95±17,89	47,87±18,22	-0,93 (-2,96;1,10)	0,367

Проведенное сравнения показателей качества жизни (табл. 92) демонстрировало ожидаемое снижение качества жизни у исследуемых с ХРБС с IV ФК в сравнении с I ФК по данным EQ-5D и ВАШ-EQ-5D; суммарным шкала SF36 ФКЗ и SF36 ПКЗ; суммарным шкалам КССQ ФС и КССQ СКП, а также MHFLQ.

По показателям качества жизни получено значимое снижение в группе с меньшим SМo, как и следовало ожидать (табл. 93). Отмечалось снижение по ВАШ EQ-5D ($B=-0,055$ (-0,110;-0,001), $p=0,047$, $R^2=0,014$) и EQ-5D ($B=-7,036$ (-10,74;-3,33), $p=0,001$, $R^2=0,040$), по суммарной шкале ФКЗ SF36 ($B=-1,299$ (-2,573;-0,026), $p=0,046$, $R^2=0,008$) и суммарным шкалам КССQ: ФС ($B=-7,311$ (-11,49;-3,14), $p=0,001$, $R^2=0,033$) и СКП ($B=-5,496$ (-9,848;-1,144), $p=0,047$, $R^2=0,013$). Интересно, что значимая разница в группе с меньшим SМo была по суммарной шкале ПКЗ SF36 ($B=1,80$ (0,017;3,583), $p=0,048$, $R^2=0,006$), где результаты были лучше.

Таблица 92 - Изменения качества жизни в зависимости от ФК ХСН

Опросники качества жизни	ФК I М (95% ДИ)	ФК II М (95% ДИ)	ФК III М (95% ДИ)	ФК IV М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,558 (0,519;0,597)	0,537 (0,502;0,570)	0,490 (0,447;0,533)	0,203 (0,182;0,224)	0,001
ВАШ EQ-5D	65,00 (51,59;78,41)	59,69 (55,29;64,09)	53,74 (51,68;55,81)	47,10 (44,58;49,63)	0,001
SF36 ФКЗ	37,76 (35,91;39,60)	35,36 (34,46;36,26)	33,84 (32,62;35,07)	28,67 (27,44;29,90)	0,001
SF36 ПКЗ	43,61 (40,45;46,77)	37,69 (36,30;39,08)	39,23 (37,45;41,01)	29,92 (26,65;33,18)	0,001
КССQ ФС	43,17 (37,66;48,71)	45,29 (43,00;47,57)	40,05 (36,82;43,28)	29,29 (24,55;34,02)	0,001
КССQ СКП	50,00 (45,91;54,09)	48,40 (45,54;51,26)	47,50 (44,48;50,50)	43,75 (32,34;55,16)	0,005
MHFLQ	40,83 (34,73;46,94)	47,09 (44,94;49,25)	50,12 (47,07;53,16)	52,20 (48,99;55,41)	0,001

В группе с комбинированным митрально-аортальным стенозом значимой разницы по суммарным шкалам качества жизни SF-36 в сравнении с группой только с МС не получено, хотя по шкале RE и RP показатели были статистически значимо хуже в группе ХРБС с АС (-1,92 (-2,10;-1,74) и -2,27 (-2,37;-2,17)) в сравнении с ХРБС без АС (-1,68 (-1,78;-1,57) и -2,13 (-2,20;-2,60)), как и по данным опросника EQ-5D (табл. 94). Суммарные шкалы КССQ также значимо не различались, только по домену КССQ ФО значения качества жизни были хуже в группе ХРБС с АС (34,02 (30,22;37,83)) в сравнении с ХРБС без АС (43,45 (41,44;45,47)), результаты сравнения MHFLQ были одинаковыми.

Таблица 93 - Показатели качества жизни у исследуемых ХРБС в зависимости от SMO

Показатели качества жизни	ХРБС SMO>1,5см ² М (95% ДИ)	ХРБС SMO<1,5см ² М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,508 (0,478;0,538)	0,452 (0,404;0,501)	0,047
ВАШ EQ-5D	51,82 (49,59;54,06)	44,79 (42,02;47,55)	0,001
SF36 ФКЗ	35,04 (34,40;35,68)	33,74 (32,47;35,01)	0,046
SF36 ПКЗ	38,45 (37,33;39,57)	40,25 (38,98;41,52)	0,048
КССQ ФС	44,96 (42,64;47,29)	37,65 (34,06;41,25)	0,001
КССQ СКП	49,07 (46,69;51,44)	43,57 (39,68;47,46)	0,013
MHFLQ	46,72 (44,81;48,63)	48,08 (45,82;50,35)	0,380

Таблица 94 - Показатели качества жизни у исследуемых с ХРБС в зависимости от наличия АС

Показатели качества жизни	ХРБС без АС (95% ДИ)	ХРБС с АС (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,511 (0,486;0,535)	0,460 (0,415;0,505)	0,038
ВАШ EQ-5D	50,27 (48,45;52,08)	51,50 (48,57;54,43)	0,482
SF36 ФКЗ	34,40 (33,76;35,05)	35,43 (34,57;36,29)	0,102
SF36 ПКЗ	39,25 (38,43;40,07)	38,15 (36,56;39,74)	0,201
КССQ ФС	44,12 (42,28;45,95)	41,33 (37,74;44,92)	0,146
КССQ СКП	49,35 (47,29;51,40)	49,35 (47,29;51,40)	0,194
MHFLQ	46,70 (45,23;48,16)	46,7 (44,04;49,51)	0,959

Анализ шкал опросников качества жизни (табл. 95) в зависимости от ЛГ продемонстрировал снижение ВАШ EQ-5D, SF36 ФКЗ и КССQ СКП у исследуемых с ЛГ и без ЛГ. По КССQ ФС, EQ-5D, SF36 ПКЗ и специфическому для ХСН опроснику MHFLQ не выявлено. Хотя качество жизни по MHFLQ у исследуемых с ЛГ было хуже (47,71 (46,05;49,36)) в сравнении с исследуемыми без ЛГ (45,37 (43,30;47,44)).

Таблица 95 - Показатели качества жизни в зависимости от наличия ЛГ

Показатели качества жизни	ХРБС М (95% ДИ)	ХРБС ЛГ М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,517 (0,488;0,547)	0,479 (0,448;0,510)	0,085
ВАШ EQ-5D	52,49 (50,44;54,54)	49,07 (46,83;51,30)	0,030
SF36 ФКЗ	35,42 (34,60;36,23)	34,05 (33,36;34,74)	0,011
SF36 ПКЗ	39,36 (38,37;40,35)	38,38 (37,62;39,73)	0,364
КССQ ФС	42,89 (40,40;45,37)	43,81 (41,61;46,01)	0,584
КССQ СКП	51,10 (48,84;53,36)	46,75 (44,23;49,26)	0,014
MHFLQ	45,37 (43,30;47,44)	47,71 (46,05;49,36)	0,080

При сравнении результатов оценки качества жизни в группах ФП и СР суммарных шкал опросников качества жизни SF-36, КССQ и MHFLQ статистически значимых различий не получено (табл. 96), за исключением ФС КССQ и ВАШ EQ-5D.

Таблица 96 - Показатели опросников качества жизни при ФП и СР

Опросник качества жизни	ФП М (95% ДИ)	СР М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,486 (0,454;0,518)	0,502 (0,468;0,536)	0,502
ВАШ EQ-5D	46,52 (43,88;49,17)	53,75 (51,67;55,83)	0,001
SF36 ФКЗ	34,02 (33,07;34,98)	34,73 (33,97;35,49)	0,248
SF36 ПКЗ	38,38 (37,25;39,50)	38,11 (37,01;39,21)	0,743
КССQ ФС	41,04 (38,41;43,67)	45,03 (42,65;47,41)	0,027
КССQ СКП	47,95 (45,17;50,74)	46,70 (44,05;49,35)	0,521
MHFLQ	48,61 (46,49;50,74)	47,46 (45,33;49,59)	0,454

Сравнение качества жизни (табл. 97) не показало разницы между группами (НМК и ХРБС) по данным и MHFLQ и опросника SF-36 (за исключением шкалы

PF ($p=0,001$): ХРБС $-2,15\pm 1,10$, НМК $-1,80\pm 1,32$). А вот по ВАШ EQ-5D и самому опроснику EQ-5D пациенты с НМК имели лучшие показатели. Как и выраженность одышки по ВАШ в группе с НМК была ниже $37,32\pm 20,08$ мм. По опроснику KCCQ качество жизни у исследуемых НМК было выше, как по доменам KCCQ (KCCQ ФО - $47,28\pm 22,16$; KCCQ КЖ - $50,93\pm 2,68$), в сравнении с ХРБС (KCCQ ФО - $41,14\pm 19,63$; KCCQ КЖ - $44,23\pm 23,61$). Так и по одному из суммарных показателей KCCQ ФС ХРБС $43,42\pm 17,69$ и НМК $48,41\pm 20,54$.

Таблица 97 - Показатели качества жизни у исследуемых ХРБС и НМК

Показатели качества жизни	ХРБС M \pm SD	НМК M \pm SD	p
EQ-5D	0,499 \pm 0,22	0,564 \pm 0,17	0,005
ВАШ EQ-5D	50,69 \pm 16,30	56,92 \pm 17,03	0,001
SF36 ФКЗ	34,76 \pm 7,05	35,39 \pm 9,34	0,407
SF36 ПКЗ	39,00 \pm 9,56	38,66 \pm 10,64	0,693
KCCQ ФС	43,42 \pm 17,69	48,41 \pm 20,54	0,021
KCCQ СКП	48,77 \pm 18,65	51,11 \pm 22,73	0,322
MHFLQ	46,62 \pm 17,28	46,11 \pm 22,34	0,775

Оценка показателей качества жизни (табл. 98) в группах ХРБС и САК продемонстрировало отсутствие значимой разницы по данным опросника SF-36 (отличалось лишь значение RP); шкале качества жизни EQ-5D, ВАШ одышки. Отличия с более худшими значениями качества у исследуемых с САК выявлены ($p=0,001$) по домену KCCQ ФО $31,54\pm 18,88$ в сравнении с ХРБС: $41,14\pm 19,63$; суммарному показателю KCCQ ФС и опроснику MHFLQ.

Оценка качества жизни по опросникам показала лучшие значения шкалы качества жизни EQ-5D в группе ВПС: ДАК - 60,00 [50,00;70,00]. Статистически значимую разницу по SF-36 как по шкалам опросника: PF, BP, RE, так и по суммарным измерениям (табл. 99).

Таблица 98 - Показатели качества жизни у исследуемых ХРБС и САК

Показатели качества жизни	ХРБС M±SD	САК M±SD	p
EQ-5D	0,499±0,22	0,566±0,23	0,013
ВАШ EQ-5D	50,69±16,30	49,92±18,47	0,697
SF36 ФКЗ	34,76±7,05	35,12±8,52	0,625
SF36 ПКЗ	39,00±9,56	37,70±9,51	0,117
КССQ ФС	43,42±17,69	38,57±17,40	0,012
КССQ СКП	48,77±18,65	47,12±20,96	0,459
MHFLQ	46,62±17,28	42,08±19,13	0,010

Значения качества жизни по суммарному показателю SF36 ФКЗ были лучше в группе ВПС: ДАК - 44,90 [35,63;49,89], а вот по суммарному показателю SF36 ПКЗ лучше в группе ХРБС - 39,35 [32,54;48,83]. По данным опросника КССQ показатель домена КССQ Сим (54,29 [28,57;71,43]) был статистически значимо выше ($p=0,034$) в группе ВПС: ДАК в сравнении с ХРБС (45,71 [34,29;65,71]). Статистически значимой разницы по суммарному показателю КССQ СКП, ФС и по специфическому для ХСН - MHFLQ не получено.

Таблица 99 - Показатели качества жизни у исследуемых ХРБС и ВПС: ДАК

Показатели качества жизни	ХРБС Me [Q1;Q3]	ВПС: ДАК Me [Q1;Q3]	p
EQ-5D	0,480 [0,270;0,690]	0,598 [0,598;0,664]	0,082
ВАШ EQ-5D	50,00 [40,00;60,00]	60,00 [50,00;70,00]	0,001
SF36 ФКЗ	33,53 [29,28;38,02]	44,90 [35,63;49,89]	0,002
SF36 ПКЗ	39,35 [32,54;48,83]	30,23 [29,59;38,84]	0,001
КССQ ФС	45,71 [30,00;60,00]	47,14 [45,71;70,00]	0,800
КССQ СКП	50,00 [35,00;65,00]	55,00 [40,00;60,00]	0,217
MHFLQ	43,00 [33,00;61,00]	46,67 [12,38;59,05]	0,226

Показатели качества жизни (табл. 100), несмотря на разницу в тесте 6-минутной ходьбы и данных ЭхоКГ, между группами (ХРБС и НАК) практически не различались. Только отмечалось значимое снижение ($p=0,023$) по шкале GH SF36 до (-1,85 [-2,34;-1,35] в группе с ХРБС в сравнении с НАК (-1,10 [-1,85;-0,51]) и более высокие значения ($p=0,025$) по домену КССQ СО: ХРБС 45,00 [25,00;55,00] и НАК 20,00 [15,00;45,00]. Суммарные шкалы КССQ и SF-36, данные опросника MHFLQ, шкала качества жизни EQ-5D одышки статистически значимо не различались.

Таблица 100 - Показатели качества жизни у исследуемых ХРБС и НАК

Показатели качества жизни	ХРБС Me [Q1;Q3]	НАК Me [Q1;Q3]	p
EQ-5D	0,480 [0,270;0,690]	0,480 [0,329;0,598]	0,312
ВАШ EQ-5D	50,00 [40,00;60,00]	50,00 [49,00;69,00]	0,122
SF36 ФКЗ	33,53 [29,28;38,02]	31,61 [28,82;31,81]	0,267
SF36 ПКЗ	39,35 [32,54;48,83]	42,26 [40,54;44,34]	0,865
КССQ ФС	45,71 [30,00;60,00]	28,57 [25,71;52,86]	0,660
КССQ СКП	50,00 [35,00;65,00]	50,00 [45,00;65,00]	0,285
MHFLQ	43,00 [33,00;61,00]	50,48 [48,57;54,29]	0,466

8.2. Распространенность и динамика тревоги и депрессии

Исходно у исследуемых с ХРБС распространенность депрессии по CES-D составила: 39,9% – норма; 38,7% – легкая депрессия; 8,9% – депрессия средней тяжести; 12,5% – тяжелая депрессия. По HADS (депрессия): 39,9% - норма; 36,3% - «субклинически выраженная депрессия»; 23,8% - «клинически выраженная депрессия». Частота встречаемости тревоги по HADS (депрессия) была: 36,9% - норма; 32,2% - «субклинически выраженная тревога»; 30,9% - «клинически выраженная тревога». По STAI низкая РТ была у 3,0%; умеренная РТ у 33,3%;

высокая РТ у 63,7% исследуемых. Распространенность ЛТ по STAI была низкой у 10,7%; умеренной у 52,4%; высокой у 36,9% пациентов с ХРБС.

Таблица 101 - Динамика тревоги и депрессии за 10 лет

Шкалы тревоги и депрессии	Исходные данные M±SD	Через 10 лет M±SD	Разница за 10 лет M (95% ДИ)	p
CES-D	20,80±8,33	21,17±8,07	-0,37 (-1,34;0,60)	0,450
HADS (депрессия)	8,03±3,59	8,06±3,47	-0,03 (-0,43;0,37)	0,886
HADS (тревога)	8,25±3,77	8,72±3,41	-0,38 (-0,75;-0,01)	0,045
STAI (РТ)	46,12±11,17	45,67±11,51	0,44 (-0,77;1,65)	0,473
STAI (ЛТ)	37,98±8,92	39,04±9,37	-1,06 (-2,01;-0,10)	0,030

На фоне изменений в дистанции теста 6-минутной ходьбы, одышки, ЭхоКГ показателей и качества жизни у исследуемых имела место легкая депрессия по данным CES-D как изначально (табл. 101), так и через 10 лет наблюдения (увеличение на 0,37 (-1,34;0,60)). По данным опросника HADS показатели депрессии была в пределах «субклинически выраженной депрессии» за весь период наблюдения (незначимое увеличение на 0,03 (-0,43;0,37)) Показатель тревоги по HADS соответствовал «субклинически выраженной тревоге» и незначительно, но статистически значимо нарастал через 10 лет (увеличение на 0,38 (-0,75;-0,01)). Результаты оценки опросника STAI показали высокий уровень РТ, значимо не нараставший в динамике. И умеренную ЛТ со статистически значимой динамикой показателей (увеличение на 1,06 (-2,01;-0,10)).

Когда исходно было проведена оценка зависимости тревожно-депрессивных расстройств от ФК ХСН, то выяснилось, что показатель депрессии по данным CES-D и по данным шкалы HADS (депрессия) имелась разница в показателях, которые были максимально выражены при ФК IV и минимально при ФК I (табл. 102). Показатели тревоги были максимально выражены при ФК III по опроснику STAI и при ФК II по HADS (тревога).

Таблица 102 - Изменения тревоги и депрессии в зависимости от ФК ХСН

Шкала тревоги и депрессии	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	ФК IV M±SD	p
CES-D	18,46±8,56	21,10±8,10	19,77±7,97	24,00±2,19	0,060
HADS (депрессия)	6,13±3,43	8,02±3,42	8,10±3,06	12,4±3,65	0,001
HADS (тревога)	7,00±3,57	9,12±4,13	7,97±3,48	7,80±3,75	0,002
STAI (PT)	41,43±18,07	43,17±15,68	45,50±12,28	41,00±4,44	0,001
STAI (ЛТ)	38,57±11,90	34,69±14,35	40,29±9,46	39,59±12,81	0,001

Повторная оценка тревожно-депрессивных расстройств через 10 лет наблюдения за пациентами (табл. 103) было неоднозначным. По CES-D наибольшие значения депрессии были у исследуемых со II-III ФК, а вот по HADS (депрессия) наибольшая выраженность, достигавшая показателей «клинически выраженной депрессии» была у пациентов с IV ФК. Показатели тревоги по HADS (тревога) тоже были максимальными в группах со II-III ФК. Значения тревоги по STAI были на уровне высокой по PT и умеренной по ЛТ, однако, значения этого опросника значимо между ФК у пациентов с ХРБС не различались.

Таблица 103 - Показатели тревоги и депрессии в зависимости от ФК ХСН через 10 лет наблюдения

Шкалы тревоги и депрессии	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	ФК IV M±SD	p
CES-D	17,88±6,75	22,43±8,75	21,33±6,69	17,50±3,74	0,015
HADS (депрессия)	8,14±3,29	8,07±3,23	8,24±3,39	12,00±1,07	0,013
HADS (тревога)	6,57±2,54	9,36±3,90	9,00±2,50	5,00±1,07	0,001
STAI (PT)	45,86±17,29	45,50±10,66	47,65±9,80	46,50±3,74	0,624
STAI (ЛТ)	40,43±14,99	39,61±8,41	38,15±6,50	43,50±0,53	0,287

Поскольку в литературе часто обсуждается влияние ФП на течение ХСН и качество жизни было проведено сравнение показателей тревоги и депрессии в

зависимости от наличия СР или перманентной ФП (табл. 104). Выраженность депрессии по CES-D была менее выражена в группе с ФП, а вот тревога по CES-D и тревоги по STAI была значимо выше у пациентов с ФП.

Таблица 104 - Выраженность тревоги и депрессии в зависимости от наличия ФП

Шкалы тревоги и депрессии	ФП М (95% ДИ)	СР М (95% ДИ)	p
CES-D	19,61 (18,73;20,49)	22,14 (20,82;23,46)	0,003
HADS (депрессия)	8,13 (7,66;8,57)	8,15 (7,74;8,56)	0,927
HADS (тревога)	8,07 (7,58;8,57)	9,17 (8,69;9,65)	0,002
STAI (PT)	46,23 (44,70;47,75)	40,98 (38,60;43,36)	0,001
STAI (ЛГ)	39,65 (38,48;40,82)	35,29 (33,25;37,32)	0,001

Сравнение групп пациентов в зависимости от SMO не продемонстрировало разницы в значениях показателей тревоги и депрессии, выраженность тревоги и депрессии в группах была одинакова. Как и наличие АС не влияло на связанные с качеством жизни показатели тревоги и депрессии. По выраженности тревоги и депрессии пациенты обеих групп значимо не различались. В группах с ЛГ дополнительно к показателям качества жизни выполнена оценка распространенности тревоги и депрессии в исследуемых группах. И хотя значения депрессии в обеих группах по CES-D относились по баллам к легкой депрессии, по HADS к субклинически выраженной депрессии, а показатели тревоги по HADS были на уровне субклинически выраженной тревоги, только по STAI ЛГ ($p=0,006$) и PT ($p=0,003$) получены статистически значимо более выраженные показатели тревоги в группе с ЛГ: 38,53 (37,27;39,79) и 44,92 (43,43;46,40) в сравнении с ХРБС без ЛГ: 35,20 (33,10;37,31) и 40,51 (37,87;43,15).

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная взаимосвязь средней силы между показателями депрессии по шкале CES-D и качеством жизни: SF-36 ПКЗ, KCCQ СКП и MHFLQ (табл. 105). И прямая связь средней силы между значениями PT по STAI с SF-36 ПКЗ и KCCQ СКП. В целом, по всем основным шкалам опросников качества жизни имела место значимая корреляция

от слабой силы связи до средней. Показатели тревоги и депрессии коррелировали с суммарными шкалами опросника SF-36 и KCCQ, а также данными MHFLQ. Чем выше было качество жизни по данным суммарных шкал опросников, в том числе ВАШ здоровья EQ-5D тем больше была выраженность тревожных расстройств. А выраженность депрессии росла по мере снижения качества жизни.

Таблица 105 - Корреляция суммарных шкал опросников качества жизни с показателями тревоги и депрессии

Шкала тревоги и депрессии	SF 36 (ФКЗ)	SF 36 (ПКЗ)	KCCQ (ФС)	KCCQ (СКП)	MHFLQ	ВАШ EQ-5D
CES-D	-0,44**	-0,67**	-0,37**	-0,51**	0,52**	-0,32**
HADS (депрессия)	-0,46**	-0,64**	-0,41**	-0,38**	0,46**	-0,39**
HADS (тревога)	-0,32**	0,42*	-0,23**	-0,45**	0,47**	-0,11
STAI (PT)	0,44**	0,58**	0,37**	0,52**	-0,59**	0,28**
STAI (JT)	0,30**	0,47**	0,26**	0,44**	-0,51**	0,21**

*- $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Что касается сравнения исследуемых с ХРБС и НМК по уровню тревоги и депрессии (табл. 106), то группы не различались по данным опросника CES-D, имея легкий уровень депрессии. По HADS у пациентов ХРБС депрессия отсутствовала, зато показатель значимо отличался от пациентов с НМК, имевших клинически выраженную депрессию. Более выраженными в группе с НМК были значения шкал тревоги. В рамках клинически выраженной тревоги показатели группы с НМК по HADS были выше, чем у пациентов с МС – субклинически выраженная тревога. По STAI значения PT и JT у исследуемых с ХРБС (МС) были статистически значимо ниже и находились в пределах умеренной тревожности. А в группе НМК показатели отражали высокий уровень тревожности.

По CES-D в обеих группах (ХРБС и САК) была легкая депрессия (табл. 107). Депрессия по HADS между группами не различалась, но в группе ХРБС

значения были в пределах нормы, а у исследуемых со САК – субклинически выраженная депрессия. Субклинически выраженная тревога была в группе ХРБС о данным HADS - $8,54 \pm 0,15$, у исследуемых с АС по HADS - $7,87 \pm 0,28$. А вот тревожность по STAI была статистически значимо выше у исследуемых с АС: высокая по РТ ($46,96 \pm 0,87$) и умеренная по ЛТ ($42,36 \pm 0,87$).

Таблица 106 - Показатели тревоги и депрессии у исследуемых с ХРБС и НМК

Шкалы тревоги и депрессии	ХРБС M±SD	НМК M±SD	p
CES-D	20,48±8,16	20,25±9,59	0,826
HADS (депрессия)	7,85±3,48	11,06±10,06	0,001
HADS (тревога)	8,54±3,86	11,62±10,91	0,001
STAI (РТ)	42,99±15,34	48,65±7,60	0,001
STAI (ЛТ)	37,11±12,49	44,04±9,13	0,001

Таблица 107 - Показатели тревоги и депрессии у исследуемых ХРБС и САК

Шкалы тревоги и депрессии	ХРБС M±SD	САК M±SD	p
CES-D	20,48±8,16	21,08±9,64	0,566
HADS (депрессия)	7,85±3,48	8,41±3,92	0,078
HADS (тревога)	8,54±3,86	7,87±3,54	0,049
STAI (РТ)	42,99±15,34	46,96±8,69	0,001
STAI (ЛТ)	37,11±12,49	42,36±8,71	0,001

Оценка тревоги и депрессии (табл. 108) между группами ХРБС и ВПС: ДАК демонстрировали нормальные значения по шкале депрессии HADS. На уровне легкой депрессии были показатели по CES-D и в группе ВПС: ДАК 18,00 [06,00;19,00], и в группе ХРБС, но в последней значимо выше. По шкале тревоги HADS у пациентов с ВПС: ДАК отмечались нормальные значения 06,00 [04,00;11,00], а у исследуемых с ХРБС – субклинически выраженная тревога 09,00 [06,00;11,00]. Выраженность тревоги по STAI, наоборот была значимо выше в

группе с ВПС: ДАК, находясь по ЛТ на уровне умеренной 38,00 [37,00;50,00] и достигая высокой по РТ 52,00 [44,00;59,00].

Таблица 108 - Показатели тревоги и депрессии у исследуемых ХРБС и ВПС: ДАК

Шкалы тревоги и депрессии	ХРБС Ме [Q1;Q3]	ВПС: ДАК Ме [Q1;Q3]	p
CES-D	22,00 [13,00;27,00]	18,00 [06,00;19,00]	0,008
HADS (депрессия)	08,00 [06,00;11,00]	02,00 [01,00;7,00]	0,098
HADS (тревога)	09,00 [06,00;11,00]	06,00 [04,00;11,00]	0,009
STAI (РТ)	46,00 [40,00;53,00]	52,00 [44,00;59,00]	0,001
STAI (ЛТ)	39,00 [31,00;45,00]	38,00 [37,00;50,00]	0,001

Сравнение показателей тревоги и депрессии (табл. 109) продемонстрировало нормальные показатели по депрессии в группе НАК: по HADS - 04,00 [03,00;09,00]; по CES-D - 13,00 [09,00;15,00]. В то время, как исследуемые с ХРБС имели легкую депрессию по CES-D - 22,00 [13,00;27,00]. Значения тревоги по HADS между группами не различались и соответствовали субклинически выраженной тревоге. А по STAI пациенты с ХРБС имели умеренную тревожность, которая в группе НАК достигала высокой и была статистически значимо выше: РТ - 49,00 [49,00;51,00]; ЛТ - 45,00 [33,00;47,00].

Таблица 109 - Показатели тревоги и депрессии у исследуемых с ХРБС и НАК

Шкалы тревоги и депрессии	ХРБС Ме [Q1;Q3]	НАК Ме [Q1;Q3]	p
CES-D	22,00 [13,00;27,00]	13,00 [09,00;15,00]	0,001
HADS (депрессия)	08,00 [06,00;11,00]	04,00 [03,00;09,00]	0,001
HADS (тревога)	09,00 [06,00;11,00]	07,00 [06,00;14,00]	0,493
STAI (РТ)	46,00 [40,00;53,00]	49,00 [49,00;51,00]	0,003
STAI (ЛТ)	39,00 [31,00;45,00]	45,00 [33,00;47,00]	0,001

Глава 9. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ ХРБС

9.1. Медикаментозная терапия и комплаентность к ней у пациентов с ХРБС

Оценка вклада медикаментозной терапии в первую очередь проводилась по основным группам препаратов, применяемых для лечения ХСН: иАПФ, β а/б, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон). Следует заметить, что основные литературные данные и имеющаяся доказательная база касается в первую очередь пациентов с ХСН со сниженной ФВ, а в основе ХСН чаще лежит или АГ, или атеросклероз коронарных артерий. В данной работе активного вмешательства в медикаментозную терапию не было, пациентам на каждом визите рекомендовалось соблюдать назначенную терапию. Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила ($p=0,472$) в группе иАПФ/БРА значимо не различалась, хотя показатели были минимальны в группе без терапии - 310,10 (251,03;369,17) метра, а максимальными в группе БРА - 348,63 (322,32;349,79) метра, группа, получавшая иАПФ занимала промежуточное положение - 336,13 (308,56;388,69) метра. Частота назначения иАПФ была 76,1%; БРА 10,6%; β а/б 57,7%, спиронолактона 80,3%.

Соответственно и размеры ЛП (5,17 (4,98;5,36) см), и размеры ПП (5,20 (4,04;6,36) см) были больше в группе без терапии (табл. 110), хотя это увеличение было незначимым, достигая значимых значений только по ПЖ (2,98 (2,84;3,11) см в группе без терапии). Значимые различия получены по КДР, причем минимальные показатели были в группе без терапии (5,29 (5,14;5,44) см), а максимальные в группе БРА (5,64 (5,44;5,85) см), аналогичной была ситуация по КСР, но разница не достигала значимости. Возможно, какое-то влияние оказывала выраженность НАК, большая в группе БРА (2,31 (2,15;2,47)), но в группе без лечения 2,04 (1,87;2,20) и в группе иАПФ 2,09 (2,03;2,16) показатели мало отличались. Однако, недостаточность МК была наибольшей в группе без терапии иАПФ/БРА 2,56 (2,38;2,74). Интересным был тот факт, что в группе иАПФ

оказались наибольшими показатели гипертрофии ЛЖ: ТМЖП - 1,06 (1,04;1,09) см, ТЗСЛЖ 1,01 (0,99;1,04) см, а минимальные значения были в группе БРА: ТМЖП - 0,96 (0,91;1,01) см, ТЗСЛЖ 0,93 (0,89;0,97) см.

Таблица 110 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от применения иАПФ/БРА

Показатель	без иАПФ/БРА	иАПФ	БРА	p
ЭхоКГ	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	
Ао, см	3,18 (3,08;3,29)	3,23 (3,20;3,27)	3,33 (3,22;3,44)	0,063
ЛП, см	5,17 (4,98;5,36)	4,96 (4,88;5,04)	4,90 (4,71;5,09)	0,093
КДР ЛЖ, см	5,29 (5,14;5,44)	5,53 (5,46;5,59)	5,64 (5,44;5,85)	0,007
КСР ЛЖ, см	3,51 (3,36;3,66)	3,67 (3,61;3,73)	3,76 (3,56;3,96)	0,072
ФВ, %	63,9 (62,4;65,3)	62,1 (61,4;62,8)	62,0 (60,4;63,6)	0,122
ТМЖП, см	1,00 (0,91;1,09)	1,06 (1,04;1,09)	0,96 (0,91;1,01)	0,009
ТЗСЛЖ, см	0,96 (0,90;1,03)	1,01 (0,99;1,04)	0,93 (0,89;0,97)	0,016
ПЗР ПЖ, см	2,98 (2,84;3,11)	2,91 (2,83;2,99)	2,70 (2,58;2,82)	0,022
ПП, см	5,20 (4,04;6,36)	5,12 (4,90;5,35)	4,68 (4,20;5,17)	0,244
SMo, см ²	1,44 (1,33;1,56)	1,73 (1,68;1,78)	1,65 (1,51;1,78)	0,000
Давление на ТК, мм рт.ст.	36,19 (32,22;40,15)	34,69 (33,38;36,01)	33,53 (29,88;37,17)	0,488
МК регург., ст.	2,56 (2,38;2,74)	2,32 (2,26;2,39)	2,40 (2,26;2,54)	0,022
АК регург., ст.	2,04 (1,87;2,20)	2,09 (2,03;2,16)	2,31 (2,15;2,47)	0,036
ТК регург., ст.	2,00 (1,82;2,18)	1,96 (1,88;2,04)	2,29 (2,13;2,44)	0,009
ММЛЖ, г	222,72 (182,92;262,53)	271,19 (258,65;283,74)	260,24 (225,48;294,99)	0,097
ИММЛЖ, г/м ²	114,74 (99,14;130,35)	149,57 (141,97;157,17)	140,85 (121,72;159,97)	0,049

Сравнение влияния терапии на качество жизни пациентов с ХРБС по оценке опросника EQ-5D не показало значимых различий между группами (табл. 111). Выраженность одышки по ВАШ, как и ожидалось, была выше в группе без

лечения, достигая 63,00 мм (55,96;70,04) мм, а минимальной была на сартанах 44,80 мм (40,06;49,54) мм; у иАПФ 50,55 (47,46;53,63) мм. По суммарным шкалам опросника SF-36 показатели качества жизни были лучше в группах на терапии по SF36 ФКЗ, хотя различия были незначимы, хотя показатели физического функционирования, отражающие физическую активность пациента были хуже в группе без лечения PF -2,56 (-2,79;-2,34) (p=0,019); иАНФ -2,09 (-2,21;-1,97); БРА - 2,03 (-2,37;-1,69). Значимые различия были достигнуты и по RE SF36 (p=0,028): без иАПФ/БРА -1,82 (-2,12;-1,51); иАПФ -1,76 (-1,87;-1,66); БРА -0,94 (-1,19;-0,69) и MH SF36 (p=0,017): без иАПФ/БРА -1,31 (-1,49;-1,13); иАПФ -1,30 (-1,40;-1,20); БРА -0,94 (-0,69;+1,16). Значение SF36 ПКЗ наилучшее было в группе БРА. Результаты КССQ показывают лучшее качество жизни по суммарной шкале КССQ СКП и в группе БРА (58,75 (53,67;63,83)), и в группе иАПФ (49,08 (45,62;52,54)). По шкале КССQ ФС в группах на терапии значения качества жизни также были лучше, но значимости разницы не получено. Имелись различия по шкале КССQ ФО (p=0,023): без иАПФ/БРА 30,00 (26,87;33,13); иАПФ 44,82 (41,68;47,97); БРА 47,92 (40,15;55,69) и КССQ СО (p=0,001): без иАПФ/БРА 28,33 (25,21;31,46); иАПФ 45,13 (41,39;48,88); БРА 56,25 (47,01;65,49).

Таблица 111 - Показатели качества жизни в зависимости от применения
иАПФ/БРА

Показатели качества жизни	без иАПФ/БРА М (95% ДИ)	иАПФ М (95% ДИ)	БРА М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,48 (0,48;0,48)	0,50 (0,47;0,54)	0,55 (0,38;0,72)	0,666
ВАШ EQ-5D	53,2 (44,5;62,5)	51,2 (49,0;53,3)	47,6 (41,0;54,2)	0,377
SF36 ФКЗ	33,9 (32,8;35,1)	35,2 (34,4;36,1)	35,2 (33,2;37,1)	0,498
SF36 ПКЗ	39,9 (37,9;41,9)	39,2 (38,2;40,1)	43,4 (40,6;46,2)	0,003
КССQ ФС	38,6 (37,8;39,4)	44,9 (42,2;47,6)	28,9 (41,9;56,0)	0,185
КССQ СКП	43,3 (32,4;54,3)	49,1 (45,6;52,5)	58,8 (53,7;63,8)	0,025
MHFLQ	52,4 (49,1;55,8)	45,6 (43,7;47,6)	44,9 (39,9; 50,0)	0,032

Значения разработанного для ХСН MNFLQ показывали худшие показатели качества жизни в группе без терапии, а более высокое качество жизни было в группе БРА (44,93 (39,85; 50,00)). Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила в группе без β а/б - 315,50 (291,93;339,06) метра, в группе с β а/б была значимо выше ($p=0,011$) 351,30 (335,20;367,40) метра. Сравнение групп пациентов, получавших и не получавших β а/б по результатам ЭхоКГ (табл. 112) не показало практически никакого вклада в размеры полостей левых и правых отделов сердца или гипертрофии ЛЖ. Только давление на ТК в группе без терапии было значимо выше 37,37 (35,17;39,56) мм рт.ст., как и регургитация на ТК (2,11 (2,06;2,22)).

Таблица 112 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от применения β а/б

Показатели ЭхоКГ	без β а/б М (95% ДИ)	β а/б М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,23 (3,19;3,28)	3,24 (3,20;3,28)	0,819
ЛП, см	4,99 (4,86;5,12)	4,98 (4,90;5,05)	0,837
КДР ЛЖ, см	5,49 (5,42;5,56)	5,52 (5,43;5,61)	0,630
КСР ЛЖ, см	3,64 (3,58;3,71)	3,67 (3,59;3,76)	0,608
ФВ, %	62,09 (31,27;32,91)	62,47 (61,69;63,25)	0,522
ТМЖП, см	1,06 (1,03;1,10)	1,03 (1,00;1,06)	0,121
ТЗСЛЖ, см	1,01 (0,98;1,04)	0,99 (0,96;1,01)	0,194
ПЗР ПЖ, см	2,91(2,84;2,98)	2,88 (2,78;2,97)	0,587
ПП, см	5,06 (4,89;5,23)	5,04 (4,72;5,36)	0,924
SMo, см ²	1,66 (1,59;1,73)	1,70 (1,64;1,75)	0,426
Давление на ТК, мм рт.ст.	37,37 (35,17;39,56)	32,45 (31,28;33,62)	0,001
МК регург., ст.	2,32 (2,24;2,40)	2,39 (2,31;2,47)	0,208
АК регург., ст.	2,08 (2,00;2,16)	2,13 (2,05;2,21)	0,415
ТК регург., ст.	2,11 (2,06;2,22)	1,93 (1,84;2,01)	0,007
ЛК регург., ст.	1,42 (1,22;1,61)	1,10 (1,00;1,20)	0,007
ММЛЖ, г	268,2 (254,2;282,2)	265,0 (247,4;282,6)	0,777
ИММЛЖ, г/м ²	148,2 (139,2;157,3)	144,9 (135,0;157,8)	0,626

Таблица 113 - Показатели качества жизни в зависимости от применения β а/б

Показатель качества жизни	без β а/б М (95% ДИ)	β а/б М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,543 (0,487;0,599)	0,481 (0,443;0,518)	0,059
Шкала EQ-5D	50,34 (46,50;53,94)	51,34 (49,23;53,46)	0,579
ВАШ одышки, мм	40,87 (37,04;44,70)	56,46 (53,39;59,53)	0,001
SF36 PF	-2,23 (-2,39;2,08)	-2,04 (-2,18;-1,90)	0,066
SF36 RP	-2,27 (-2,21;-1,85)	-1,96 (-2,07;-1,85)	0,001
SF36 BP	-1,21 (-1,33;-1,09)	-1,09 (-1,21;-0,98)	0,170
SF36 GH	-1,72 (-1,82;-1,63)	-1,68 (-1,79;-1,57)	0,548
SF36 VT	-1,06 (-1,19;-0,93)	-0,77 (-0,88;-0,68)	0,001
SF36 SF	-1,45 (-1,60;-1,29)	-1,12 (-1,24;-0,99)	0,001
SF36 RE	-1,82 (-1,94;-1,68)	-1,63 (-1,78;-1,48)	0,066
SF36 MH	-1,33 (-1,46;-1,21)	-1,17 (-1,29;-1,06)	0,066
SF36 ФКЗ	34,04 (33,10;34,98)	36,01 (35,05;36,97)	0,004
SF36 ПКЗ	38,76 (37,52;40,00)	40,84 (39,62;42,06)	0,019
КССQ ФО	48,25 (44,26;52,24)	41,55 (37,76;45,33)	0,018
КССQ Сим	50,20 (45,88;54,52)	42,65 (38,57;46,74)	0,014
КССQ СтС	45,71 (40,65;50,78)	43,57 (38,25;48,90)	0,574
КССQ СО	51,43 (45,98;56,87)	41,79 (37,67;45,90)	0,005
КССQ СпС	61,90 (58,00;65,81)	51,79 (46,62;56,96)	0,004
КССQ КЖ	52,38 (48,03;56,74)	41,96 (36,91;47,02)	0,003
КССQ ФС	49,05 (45,98;52,11)	42,24 (38,77;45,72)	0,006
КССQ СКП	56,19 (52,91;59,47)	45,89 (41,58;50,20)	0,001
MHFLQ	47,83 (45,64;50,02)	45,07 (42,62;47,52)	0,105

По влиянию на качество жизни исследуемых с ХРБС (табл. 113) не выявлено изменений ни по ВАШ- EQ-5D, ни по индексу здоровья EQ-5D, хотя в последнем случае различия приближались к $p=0,005$ и были худшими в группе, получавшей β а/б (0,481 (0,443;0,518)). В этой же группе была и более выражена

одышка у пациентов, достигая 56,46 мм (53,39;59,53) по ВАШ. Значения опросников SF36 и KCCQ демонстрировали противоположные результаты. По суммарным шкалам SF36 качество жизни было значимо лучше в группе, получающей β а/б: SF36 ФКЗ - 36,01 (35,05;36,97); SF36 ПКЗ - 40,84 (39,62;42,06). По суммарным шкалам KCCQ, наоборот, в группе без β а/б качество жизни было лучше: KCCQ СКП - 56,19 (52,91;59,47); KCCQ ФС - 24,03 (22,53;25,54), причем изменения были значимы практически во всех доменах KCCQ. Результаты применения MHFLQ для сравнения групп не показали разницы по качеству жизни, а значения были близки.

Таблица 114 - ЭКГ высокого разрешения в зависимости от терапии β а/б

Показатели ЭКГ	без β а/б М (95% ДИ)	β а/б М (95% ДИ)	p
ТО, %	-0,58 (-1,80;0,64)	-1,63 (-2,71;-0,55)	0,230
TS, мс/RR	9,83 (5,47;14,20)	10,94 (7,89;14,00)	0,673
TotQRSF, мс	90,93 (88,95;92,91)	89,21 (87,67;90,76)	0,172
RMS40, мкВ	41,31 (37,43;45,19)	44,52 (41,29;47,75)	0,208
LAS40, мс	30,79 (29,33;32,24)	29,73 (28,54;30,93)	0,267
PTotal	125,89 (121,48;130,30)	126,24 (123,06;129,42)	0,896
RMS20, мкВ	4,68 (4,39;4,96)	4,00 (3,82;4,19)	0,031
QTc, мс	412,79 (407,76;417,82)	417,98 (414,80;421,16)	0,074
QTd	17,83 (15,99;19,67)	16,35 (14,63;18,06)	0,248
QTp, мс	83,14 (81,28;85,00)	82,93 (81,20;84,66)	0,871
MTWAm, мкВ	21,78 (15,03;28,53)	35,72 (27,07;44,37)	0,001

Поскольку в литературе не редко уделяется внимание влиянию β а/б на показатели ЭКГ, а в ряде исследований, даже с ИМ изменений, в значениях ЭКГ высокого разрешения влияния β а/б не находят, было принято решение сравнить группы исследуемых с ХРБС получавших и не получавших β а/б (табл. 114). Исходно по ТСР и ППЖ, а также QT значимой разницы не получено. По ППП

отмечалось значимое снижение RMS20 в группе β а/б до 4,00 (3,82;4,19) и увеличение MTWAm до 35,72 (27,07;44,37) мкв.

Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила в группе без спиронолактона 352,01 (320,21;383,81) метра и в группе, получавших спиронолактон 332,43 (317,10;347,75) метра значимо не различалась (p=0,276).

Таблица 115 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от применения спиронолактона

Показатель ЭхоКГ	без спиронолактона М (95% ДИ)	спиронолактон М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,21 (3,15;3,27)	3,25 (3,21;3,28)	0,362
ЛП, см	4,69 (4,56;4,81)	5,06 (4,98;4,81)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,33 (5,20;5,46)	5,55 (5,49;5,62)	0,003
КСР ЛЖ, см	3,45 (3,32;3,58)	3,71 (3,64;3,77)	0,001
ФВ, %	64,65 (63,47;65,84)	61,77 (61,14;62,40)	0,001
ТМЖП, см	1,02 (0,97;1,08)	1,05 (1,02;1,07)	0,405
ТЗСЛЖ, см	0,97 (0,94;1,00)	1,01 (0,98;1,03)	0,169
ПЗР ПЖ, см	2,80 (2,70;2,90)	2,91 (2,84;2,98)	0,205
ПП, см	4,52 (4,20;4,84)	5,19 (4,95;5,42)	0,007
SMo, см ²	1,75 (1,67;1,83)	1,67 (1,62;1,72)	0,147
Давление на ТК, мм рт.ст.	33,58 (31,06;36,09)	35,05 (33,66;36,45)	0,333
МК регург., ст.	2,31 (2,18;2,44)	2,37 (2,31;2,44)	0,357
АК регург., ст.	2,20 (2,06;2,35)	2,09 (2,02;2,15)	0,103
ТК регург., ст.	1,98 (1,83;2,13)	2,01 (1,94;2,09)	0,716
ММЛЖ, г	246,3 (224,0;268,6)	270,9 (258,0;283,8)	0,101
ИММЛЖ, г/м ²	134,7 (121,1;148,2)	148,6 (141,1;156,2)	0,135

Неожиданным получилось исходное сравнение применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у исследуемых с ХРБС (табл. 115). В группе без терапии отмечались статистически значимо меньшие линейные размеры как левых отделов сердца (ЛП 4,69 (4,56;4,81) см, КДР 5,33 (5,20;5,46) см, КСР 3,45

(3,32;3,58) см), так и правых (ПП 4,52 (4,20;4,84) см, ПЖ 2,80 (2,70;2,90) см). Было это обусловлено большей тяжестью клинического состояния пациентов, которым врачи назначали спиронолактон? Или влиянием спиронолактона на дилатацию сердца в случае МС? При этом группы не различались по степени регургитации на клапанах сердца.

Таблица 116 - Показатели качества жизни в зависимости от применения спиронолактона

Показатели качества жизни	без спиронолактона М (95% ДИ)	спиронолактон М (95% ДИ)	р
EQ-5D	0,519 (0,431;0,606)	0,505 (0,470;0,540)	0,748
ВАШ EQ-5D	58,71 (53,15;64,28)	49,73 (47,66;51,80)	0,003
ВАШ одышки, мм	45,60 (34,81;56,39)	51,47 (48,82;54,13)	0,152
SF36 PF	-1,65 (-1,92;-1,38)	-2,22 (-2,33;-2,11)	0,001
SF36 RP	-1,88 (-2,13;-1,63)	-2,15 (-2,21;-2,08)	0,004
SF36 BP	-1,18 (-1,33;-1,03)	-1,14 (-1,24;-1,05)	0,737
SF36 GH	-1,46 (-1,60;-1,32)	-1,74 (-1,83;-1,66)	0,004
SF36 VT	-0,83 (-1,04;-0,62)	-0,93 (-1,02;-0,84)	0,375
SF36 SF	-1,24 (-1,47;-1,00)	-1,28 (-1,39;-1,17)	0,776
SF36 RE	-1,39 (-1,67;-1,12)	-1,78 (-1,88;-1,67)	0,005
SF36 MH	-1,12 (-1,34;-0,91)	-1,27 (-1,37;-1,18)	0,212
SF36 ФКЗ	36,65 (34,51;38,79)	34,79 (34,09;35,49)	0,050
SF36 ПКЗ	40,90 (38,34;43,46)	39,67 (38,75;40,59)	0,312
КССQ ФО	46,67 (40,75;52,59)	43,98 (40,86;47,11)	0,482
КССQ Сим	50,71 (45,31;56,12)	44,95 (41,52;48,38)	0,162
КССQ СтС	55,00 (46,22;63,78)	42,44 (38,39;46,49)	0,013
КССQ СО	51,88 (45,40;58,35)	44,76 (40,96;48,56)	0,122
КССQ СпС	68,75 (61,16;76,34)	53,66 (49,91;57,41)	0,001
КССQ КЖ	42,71 (34,02;51,40)	47,15 (43,32;50,99)	0,354

КССQ ФС	49,29 (43,96;54,61)	44,36 (41,67;47,05)	0,136
КССQ СКП	53,13 (48,74;57,51)	49,76 (46,38; 53,13)	0,399
MHFLQ	39,06 (35,34;42,78)	47,32 (44,65;47,98)	0,001

Показатели EQ-5D по индексу здоровья значимо не различались, а вот значение ВАШ-EQ-5D было выше у исследуемых без спиронолактона (табл. 116). Суммарные шкалы SF36, КССQ демонстрировали лучшие показатели качества жизни в группе без спиронолактона, но разница была статистически незначимой, приближаясь к таковой только по SF36 ФКЗ (36,65 (34,51;38,79), $p=0,050$). Аналогично складывалась ситуация по опроснику MHFLQ, где показатели качества жизни были лучше в группе без спиронолактона (39,06 (35,34;42,78)). Полученные результаты по качеству жизни заставляют думать о том, что исходно пациенты, которым был назначен спиронолактон были клинически тяжелее.

Для определения необходимости проведения медикаментозной терапии выполнена оценка модели пропорциональных рисков Кокса основным лекарственным препаратам для ХСН: критерий Вальда для иАПФ/БРА 18,046 ($p=0,001$; ОР 0,227 (0,114;0,450)); для β а/б 0,018 ($p=0,895$); для спиронолактона 4,954 ($p=0,026$, ОР 0,459 (0,231;0,911)).

К концу исследования влияние терапии на основные показатели исследуемых с ХРБС было оценено повторно (после исключения умерших и прооперированных за это время исследуемых). Частота назначения препаратов составила: 64,2% иАПФ; 19,8% БРА; β а/б 69,5%; 77,9% спиронолактон. Так дистанция теста 6-минутной ходьбы хотя и была максимальной в группе, не получавших иАПФ/сартаны составила - 369,44 (347,01;391,86) метра, а между группами иАПФ - 328,72 (313,27;344,18) метра и БРА - 320,75 (303,68;337,83) метра мало различалась, значимой разницы по дистанции между группами получено не было ($p=0,104$).

Ситуация по линейным размерам левых и правых отделов сердца была аналогичной (табл. 117). У исследуемых без терапии меньше были КДР 5,36 (5,21;5,51) см и меньше площадь SМo 1,42 (1,24;1,59) см² (не значимо).

Таблица 117 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от применения иАПФ/БРА

Показатели	без иАПФ/БРА	иАПФ	БРА	p
ЭхоКГ	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	
Ао, см	3,17 (3,07;3,26)	3,43 (3,39;3,47)	3,39 (3,29;3,49)	0,001
ЛП, см	5,11 (4,89;5,32)	5,02 (4,94;5,10)	5,32 (5,06;5,57)	0,017
КДР ЛЖ, см	5,36 (5,21;5,51)	5,45 (5,37;5,52)	5,61 (5,43;5,80)	0,053
КСР ЛЖ, см	3,54 (3,42;3,66)	3,78 (3,69;3,87)	3,86 (3,70;4,02)	0,019
ФВ, %	63,4 (62,2;64,7)	58,5 (56,8;60,2)	59,1 (57,0;61,1)	0,012
ТМЖП, см	0,97 (0,90;1,04)	1,01 (0,95;1,07)	1,02 (0,97;1,06)	0,877
ТЗСЛЖ, см	1,01 (0,88;1,13)	1,02 (0,92;1,11)	1,03 (0,99;1,06)	0,968
ПЗР ПЖ, см	2,60(2,44;2,77)	2,81 (2,73;2,88)	2,81 (2,66;2,95)	0,079
ПП, см	4,84 (4,56;5,12)	4,98 (4,83;5,13)	4,89 (4,64;5,14)	0,609
SMo, см ²	1,42 (1,24;1,59)	1,73 (1,65;1,81)	1,58 (1,18;1,99)	0,230
Давление на ТК, мм рт.ст.	37,09 (33,09;41,10)	34,78 (32,21;37,36)	34,60 (31,21;37,99)	0,639
МК регург., ст.	2,03 (1,78;2,28)	2,18 (2,09;2,26)	2,41 (2,27;2,55)	0,007
АК регург., ст.	2,32 (2,08;2,56)	2,18 (2,07;2,30)	2,21 (2,12;2,30)	0,398
ТК регург., ст.	2,32 (2,08;2,56)	2,18 (2,07;2,30)	2,21 (2,02;2,40)	0,564

Наиболее низкие показатели качества жизни (табл. 118) по индексу здоровья EQ-5D были в группе, получающей БРА 0,432 (0,3700,494), в этой же группе, но уже незначимо было снижение ВАШ EQ-5D - 48,92 (43,96;53,88). Пациенты, получающие иАПФ занимали промежуточное положение, а более высокое качество жизни было у исследуемых, не принимавших иАПФ/БРА: EQ-5D - 0,559 (0,522;0,596); ВАШ EQ-5D - 52,00 (47,30;56,70). В группе пациентов, получавших сартаны было хуже и качество жизни по MHFLQ -53,33 (48,20;58,47), в сравнении с группой иАПФ и группой без лечения этими препаратами.

По значениям одышки разницы между группами не было. Отсутствовала разница и по качеству жизни по суммарным шкалам: SF36 ФКЗ, SF36 ПКЗ, KCCQ ФС; KCCQ СКП. Хотя по шкале общего состояния здоровья низшая оценка была

в группе БРА ($p=0,001$): ГН -2,00 (-2,29;-1,72); иАПФ -1,46 (-1,58;-1,34); без иАПФ/БРА -1,58 (-1,73;-1,43). Аналогично по доменам КССQ группа, получающая сартаны имела более плохие показатели качества жизни: КССQ Сим 40,00 (34,68;45,32); КССQ СтС 30,67 (26,06;35,27).

Таблица 118 - Показатели качества жизни в зависимости от применения иАПФ/БРА

Показатель качества жизни	без иАПФ/БРА М (95% ДИ)	иАПФ М (95% ДИ)	БРА М (95% ДИ)	p
EQ-5D	0,559 (0,522;0,596)	0,546 (0,519;0,573)	0,432 (0,3700,494)	0,001
ВАШ EQ-5D	52,00 (47,30;56,70)	49,74 (46,66;52,81)	48,92 (43,96;53,88)	0,798
ВАШ одышки, мм	56,75 (43,80;69,70)	54,08 (49,11;59,06)	56,10 (49,97;62,23)	0,850
SF36 ФКЗ	34,64 (32,72;36,55)	33,47 (32,26;34,67)	34,10 (32,35;35,86)	0,682
SF36 ПКЗ	38,89 (37,57;40,22)	38,29 (36,83;39,76)	40,12 (37,86;42,37)	0,384
КССQ ФО	40,00 (32,09;47,91)	39,82 (36,52;43,12)	35,56 (29,53;41,59)	0,396
КССQ Сим	46,86 (40,05;53,67)	47,10 (44,47;50,04)	40,00 (34,68;45,32)	0,041
КССQ СтС	40,00 (33,93;46,07)	38,38 (34,87;41,88)	30,67 (26,06;35,27)	0,032
КССQ СО	42,00 (28,89;55,12)	48,11 (44,14;52,05)	43,00 (38,02;47,98)	0,255
КССQ СпС	57,50	49,66	65,00	0,001

	(39,06;75,94)	(45,60;53,72)	(58,80;71,20)	
КССQ КЖ	48,33 (45,34;51,33)	46,40 (43,44;49,35)	43,33 (37,95;48,72)	0,443
КССQ ФС	43,43 (36,44;50,42)	43,36 (40,70;46,02)	37,43 (33,12;41,74)	0,056
КССQ СКП	52,00 (44,02;59,98)	47,70 (44,76;50,64)	52,00 (47,80;56,20)	0,213
МНFLQ	46,83 (43,53;50,14)	45,92 (43,06;48,78)	53,33 (48,20;58,47)	0,023

Дистанция теста 6-минутной ходьбы группе без β а/б составила 322,72 (300,45;344,98) метра, в группе с β а/б была незначимо выше ($p=0,320$) - 334,83 (321,79;347,87) метра. Значения показателей ЭхоКГ различались по линейным размерам ЛП и ПП (табл. 119).

Таблица 119 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от применения β а/б

Показатели ЭхоКГ	без β а/б М (95% ДИ)	β а/б М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,23 (3,25;3,40)	3,41 (3,37;3,45)	0,037
ЛП, см	4,96 (4,78;5,13)	5,16 (5,07;5,25)	0,022
КДР ЛЖ, см	5,42 (5,31;5,52)	5,50 (5,41;5,58)	0,268
КСР ЛЖ, см	3,75 (3,67;3,83)	3,76 (3,67;3,86)	0,839
ФВ, %	57,77 (55,31;60,23)	60,24 (58,99;61,50)	0,049
ТМЖП, см	1,01 (0,94;1,09)	1,00 (0,94;1,06)	0,846
ТЗСЛЖ, см	1,00 (0,92;1,08)	1,03 (0,97;1,09)	0,524
ПЗР ПЖ, см	2,78 (2,66;2,89)	2,76 (2,68;2,83)	0,775
ПП, см	4,51 (4,38;4,64)	5,16 (5,01;5,31)	0,001
SMo, см ²	1,56 (1,45;1,67)	1,74 (1,56;1,91)	0,203
Давление ЛЖ-Ао, мм рт.ст.	26,24 (22,16;30,33)	27,31 (22,71;31,91)	0,767
Давление на ТК, мм рт.ст.	41,33 (36,59;46,06)	32,45 (30,67;34,23)	0,001

МК регург., ст.	2,10 (1,99;2,22)	2,25 (2,15;2,35)	0,068
АК регург., ст.	1,98 (1,86;2,10)	2,01 (1,92;2,10)	0,700
ТК регург., ст.	2,10 (1,92;2,28)	2,25 (2,14;2,36)	0,139
ЛК регург., ст	1,50 (1,22;1,78)	1,75 (1,53;1,97)	0,215

Существенного вклада в качество жизни пациентов с ХРБС терапии β а/б не выявлено ни по EQ-5D, ни по суммарным шкалам SF36 и КССQ (табл. 120). Только по данным MHFLQ терапия β а/б улучшала качество жизни пациентов с ХРБС - 45,46 (42,30;48,62), против 52,00 (49,01;54,99) без терапии β а/б.

Таблица 120 - Показатели качества жизни в зависимости от применения β а/б

Показатели качества жизни	без β а/б М (95% ДИ)	β а/б М (95% ДИ)	р
EQ-5D	0,526 (0,485;0,566)	0,518 (0,487;0,549)	0,770
ВАШ EQ-5D	47,94 (43,88;52,01)	50,76 (47,81;53,71)	0,266
ВАШ одышки, мм	54,62 (46,60;62,63)	55,04 (51,13;58,95)	0,915
SF36 PF	-2,40 (-2,60;-2,20)	-2,28 (-2,47;-2,11)	0,423
SF36 RP	-2,30 (-2,45;-2,15)	-2,16 (-2,31;-2,00)	0,225
SF36 BP	-1,32 (-1,48;-1,17)	-1,12 (-1,23;-1,02)	0,032
SF36 GH	-1,85 (-2,04;-1,66)	-1,47 (-1,60;-1,34)	0,001
SF36 VT	-1,07 (-1,22;-0,93)	-0,92 (-1,04;-0,79)	0,115
SF36 SF	-1,37 (-1,56;-1,18)	-1,44;-1,60;-1,29)	0,579
SF36 RE	-2,09 (-2,28;-1,90)	1,74 (-1,96;-1,51)	0,033
SF36 MH	-1,35 (-1,51;-1,19)	-1,40 (-1,55;-1,26)	0,630
SF36 ФКЗ	33,61 (32,26;34,95)	33,83 (32,61;35,05)	0,817
SF36 ПКЗ	38,07 (36,57;39,57)	39,26 (37,73;40,80)	0,305
КССQ ФО	35,50 (30,70;40,30)	40,45 (37,14;43,76)	0,088
КССQ Сим	43,57 (40,09;47,05)	46,10 (42,83;49,37)	0,330
КССQ СтС	33,00 (28,24;37,76)	38,38 (35,22;41,54)	0,056

КССQ СО	49,50 (45,40;53,60)	44,46 (40,29;48,63)	0,122
КССQ СПС	60,00 (54,02;65,98)	51,35 (47,02;55,69)	0,021
КССQ КЖ	43,75 (39,98;47,42)	46,85 (43,78 ;49,91)	0,222
КССQ ФС	39,36 (36,24;42,47)	43,13 (40,27;45,98)	0,099
КССQ СКП	50,25 (46,56;53,94)	48,65 (45,70;51,59)	0,513
МНFLQ	52,00 (49,01;54,99)	45,46 (42,30;48,62)	0,006

Таблица 121 - ЭКГ высокого разрешения в зависимости от применения β а/б

Показатели ЭКГ	без β а/б М (95% ДИ)	β а/б М (95% ДИ)	p
ТО, %	-2,88 (-3,74;-2,02)	-1,89 (-3,28;-0,50)	0,355
TS, мс/RR	12,22 (9,97;14,47)	10,49 (7,41;13,57)	0,471
TotQRSF, мс	89,45 (86,52;92,39)	89,37 (86,96;91,78)	0,967
RMS40, мкВ	35,48 (31,76;39,19)	32,72 (30,61;34,83)	0,110
LAS40, мс	33,57 (30,74;36,39)	32,72 (30,61;34,83)	0,641
PTotal	126,93 (122,61;131,25)	114,94 (107,49;122,38)	0,008
RMS20, мкВ	3,87 (3,61;4,13)	3,50 (3,29;3,72)	0,031
QTc, мс	413,63 (407,98;419,27)	413,35 (407,86;418,85)	0,951
QTd	23,46 (20,65;26,27)	20,02 (17,69;22,36)	0,079
QTp, мс	84,38 (82,17;86,58)	81,67 (80,26;83,07)	0,034
MTWAm, мкВ	12,55 (10,35;14,75)	15,91 (13,41;18,42)	0,121

Поскольку исходно различия в данных ХМЭКГ по ряду значений ЭКГ высокого разрешения в группе без β а/б получено не было, дополнительно было проанализировано влияние на ряд этих параметров β а/б в конце исследования. Получилось, что никакого значимого вклада, как и исходно, терапия β а/б у пациентов с ХРБС на показатели ТСР и ППЖ не приносит. По значениям ППП отмечалось значимое снижение PTotal до 114,94 (107,49;122,38) и RMS20 до 3,50 (3,29;3,72) у пациентов, получающих β а/б, а также отмечалось значимое снижение QTp до 81,67 (80,26;83,07) мс. Т.е. можно полагать, что у больных с МС

β а/б влияют на проведение активации по предсердиям, а влияния на ППЖ у β а/б нет (табл. 121).

Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила в группе без спиронолактона 311,21 (288,46;333,96) метра. В группе, получавших спиронолактон 335,46 (322,22;348,71) метра, разница между дистанциями была не значимой: $p=0,093$. По значениям ЭхоКГ разница была по КДР, а также ПП (табл. 122).

Таблица 122 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от применения спиронолактона

Показатели ЭхоКГ	без спиронолактона М (95% ДИ)	спиронолактон М (95% ДИ)	p
Ао, см	3,46 (3,37;3,55)	3,36 (3,32;3,40)	0,024
ЛП, см	4,94 (4,83;5,05)	5,12 (5,02;5,22)	0,060
КДР ЛЖ, см	5,64 (5,48;5,800)	5,40 (5,33;5,47)	0,002
КСР ЛЖ, см	3,80 (3,64;3,97)	3,74 (3,67;3,81)	0,440
ФВ, %	60,54 (58,56;62,51)	58,91 (57,45;60,37)	0,218
ТМЖП, см	1,08 (0,98;1,18)	0,98 (0,93;1,04)	0,096
ТЗСЛЖ, см	1,03 (0,93;1,13)	1,01 (0,96;1,07)	0,837
ПЗР ПЖ, см	2,66 (2,59;2,73)	2,79 (2,71;2,87)	0,097
ПП, см	4,47 (4,33;4,60)	5,07 (4,94;5,21)	0,001
SMo, см ²	1,77 (1,48;2,07)	1,61 (1,47;1,75)	0,307
Давление на ТК, мм рт.ст.	29,13 (26,77;31,48)	36,49 (34,23;38,76)	0,001
МК регург., ст.	2,38 (2,22;2,53)	2,17 (2,08;2,25)	0,019
АК регург., ст.	2,08 (1,92;2,34)	1,97 (1,89;2,05)	0,215
ТК регург., ст.	1,76 (1,62;1,90)	2,36 (2,25;2,47)	0,001

Что касается влияния терапия антагонистов минералкортикоидных рецепторов на качество жизни пациентов с ХРБС (табл. 123), то значимого влияния по EQ-5D, HFLQ, суммарным шкалам SF36 и KCCQ не выявлено. Однако, в группе, получающей спиронолактон, отмечалась более выраженная одышка (ВАШ 57,84 мм (53,3;61,75)); и значимо худшие показатели шкал SF-36,

ответственных за физическое, социальное и ролевые функционирования. И хуже были значения домена симптоматики КССQ - 43,63 (41,33;45,94).

Таблица 123 - Показатели качества жизни в зависимости от применения
спиронолактона

Показатели качества жизни	без спиронолактона М (95% ДИ)	спиронолактон М (95% ДИ)	р
EQ-5D	0,487 (0,415;0,558)	0,528 (0,503;0,553)	0,190
ВАШ EQ-5D	47,22 (39,85;54,60)	50,31 (47,86;52,76)	0,330
ВАШ одышки, мм	41,85 (32,61;51,11)	57,84 (53,3;61,75)	0,001
SF36 PF	-2,10 (-2,50;-1,70)	-2,37 (-2,52;-2,23)	0,139
SF36 RP	-1,66 (-2,14;-1,18)	-2,32 (-2,41;-2,22)	0,001
SF36 BP	-0,97 (-1,17;-0,76)	-1,24 (-1,34;-1,14)	0,024
SF36 GH	-1,61 (-1,96;-1,27)	-1,60 (-1,71;-1,50)	0,960
SF36 VT	-,98 (-1,31;-0,66)	-0,97 (-1,07;-0,88)	0,916
SF36 SF	-1,05 (-1,41;-0,70)	-1,49 (-1,61;-1,37)	0,007
SF36 RE	-1,25 (-1,66;-0,84)	-1,99 (-2,16;-1,82)	0,001
SF36 MH	-1,53 (-1,77;-1,29)	-1,36 (-1,48;-1,23)	0,233
SF36 ФКЗ	35,59 (32,67;38,52)	33,37 (32,45;34,29)	0,070
SF36 ПКЗ	40,03 (38,45;41,62)	38,57 (37,28;39,87)	0,330
КССQ ФО	40,37 (32,64;48,10)	38,40 (35,49;41,33)	0,605
КССQ Сим	53,65 (44,41;62,89)	43,63 (41,33;45,94)	0,003
КССQ СтС	35,56 (28,48;42,63)	36,67 (33,79;39,54)	0,763
КССQ СО	46,11 (39,70;52,52)	46,25 (42,80;49,70)	0,974
КССQ СпС	59,72 (53,73;65,71)	53,39 (49,35;57,42)	0,197
КССQ КЖ	44,44 (38,12;50,77)	46,01 (43,41;48,60)	0,638
КССQ ФС	46,67 (38,96;54,38)	40,89 (38,77;43,01)	0,053
КССQ СКП	50,56 (45,16;55,95)	48,96 (46,41;51,51)	0,618
MHFLQ	44,30 (36,42;52,18)	48,63 (46,36;50,91)	0,163

Влияние приверженности к лечению. По результатам оценки MMAS-4 у исследуемых с ХРБС выявлено 62,2 %, которые не были привержены к лечению; 28,9 % недостаточно приверженных к лечению; 8,9 % приверженных к лечению. Пациенты в группах статистически значимо различались по возрасту ($p=0,01$): не приверженные 61,28 (60,16;62,41) года; недостаточно приверженные 58,19 (57,06;59,33) года; приверженные 56,75 (54,17;59,33) года. Пациенты имели различия по росту ($p=0,019$): не приверженные 162,07 (161,18;162,97) см; недостаточно приверженные 164,12 (162,95;165,29) см; приверженные 164,50 (160,76;168,24) см. И массе тела ($p=0,028$): не приверженные 76,83 (74,95;78,70) кг; недостаточно приверженные 81,60 (78,34;84,86) кг; приверженные 80,75 (73,06;88,44).

Таблица 124 - Показатели ЭхоКГ в зависимости от приверженности к терапии

Показатели ЭхоКГ	не приверженные М (95% ДИ)	недостаточно приверженные М (95% ДИ)	приверженные М (95% ДИ)	р
ЛП, см	4,82 (4,71;4,93)	4,99 (4,84;5,14)	4,85 (4,62;5,08)	0,212
КДР ЛЖ, см	5,48 (5,38;5,58)	5,61 (5,45;5,77)	5,89 (5,49;6,28)	0,019
КСР ЛЖ, см	3,65 (3,56;3,75)	3,66 (3,54;3,77)	3,91 (3,52;4,29)	0,181
ФВ, %	61,5 (60,5;62,4)	63,2 (62,2;64,2)	61,4 (59,3;63,5)	0,067
ТМЖП, см	1,00 (0,97;1,04)	1,05 (1,00;1,09)	1,08 (1,03;1,13)	0,081
ТЗСЛЖ, см	0,98 (0,95;1,01)	1,04 (0,99;1,08)	1,09 (1,03;1,16)	0,004
ПЗР ПЖ, см	2,70 (2,63;2,77)	2,68 (2,58;2,78)	2,62 (2,51;2,73)	0,646
ПП, см	4,70 (4,54;4,85)	4,37 (4,11;4,63)	4,10 (3,70;4,50)	0,003
SMo, см ²	1,73 (1,67;1,79)	1,89 (1,75;2,02)	1,66 (1,50;1,83)	0,024
Давление на ТК, мм рт.ст.	35,00 (33,07;36,93)	31,73 (30,19;33,28)	27,33 (24,68;29,99)	0,001

По дистанции теста 6-минутной ходьбы значимых различий не получено ($p=0,372$): неприверженные 346,32 (332,27;360,37) метра; недостаточно

приверженные 329,58 (314,52;344,64) метра; приверженные 341,95 (286,82;397,09) метра.

Результаты оценки показателей ЭхоКГ (табл. 146) продемонстрировали наименьшие значения линейных размеров ЛЖ не приверженных к лечению, а значения ПЗР ПЖ и ПП, давления на ТК, наоборот, в этой группе были наибольшими. В группе приверженных к лечению значения показателей гипертрофии ЛЖ были наибольшими, а наименьшие у не приверженных к терапии.

Таблица 125 - Показатели качества жизни в зависимости от приверженности к терапии

Шкалы качества жизни	не приверженные М (95% ДИ)	недостаточно приверженные М (95% ДИ)	приверженные М (95% ДИ)	р
EQ-5D	0,449 (0,419;0,479)	0,607 (0,565;0,648)	0,534 (0,408;0,660)	0,001
ВАШ EQ-5D	51,48 (49,13;53,82)	52,21 (49,48;54,94)	53,33 (43,56;63,11)	0,841
SF36 ФКЗ	33,05 (32,35;33,76)	38,40 (36,53;40,27)	35,68 (33,63;37,72)	0,001
SF36 ПКЗ	38,35 (36,97;39,72)	40,39 (38,29;42,50)	42,56 (36,83;48,28)	0,065
KCCQ ФС	40,59 (38,25;42,93)	51,54 (48,90;54,18)	41,90 (35,64;48,17)	0,001
KCCQ СКП	44,11 (41,72;46,50)	54,62 (51,35;57,88)	51,67 (43,44;59,89)	0,001
MHFLQ	51,67 (49,63;53,70)	39,31 (36,69;41,92)	47,86 (41,69;54,02)	0,001

По основным шкалам качества жизни исходно (табл. 125) статистически значимо наилучшее качество жизни отмечалось у пациентов, недостаточно приверженных к лечению по SF-36 ФКЗ и EQ-5D, MHFLQ, а также по ФС и СКП КССQ. В группе не приверженных к лечению были наихудшие значения EQ-5D; ВАШ EQ-5D; ФКЗ и ПКЗ SF-36, а также по ФС и СКП КССQ.

9.2. Влияние хирургической коррекции порока на течение ХСН у исследуемых с ревматическими пороками сердца

Была проведена оценка вклада оперативной коррекции порока на показатели ЭхоКГ, спирометрии, ЭД, качества жизни, депрессии, значения ЭКГ высокого разрешения у 67 пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству (протезирование клапанов). Сравнение проводилось с исследуемыми с ХРБС, которым не проводилось протезирование клапанов, также из анализа были исключены пациенты с коммисуротомией в анамнезе (16 исследуемых). Оказалось, что оперированные пациенты были моложе на 3,88 года ($55,58 \pm 7,76$ и $59,47 \pm 10,00$). Разницы по дистанции теста 6 минутной ходьбы не получено, хотя оперированные проходили больше на 5,20 метра ($333,77 \pm 92,19$ против $338,97 \pm 66,20$ (SEM)), ОШ 1,002 (0,999;1,005), $p=0,312$. Показатели для сравнения с неоперированными получены в среднем через 8,28 года после оперативной коррекции.

При сравнении значений ЭхоКГ (табл. 126) оказалось, что у оперированных значимо больше были размеры ЛП - 0,16 см (ОШ 1,522 (1,278;1,814), $p=0,001$). Может быть это связано с более тяжелым («агрессивным») течением ХРБС, поскольку оперативное вмешательство потребовалось при более «молодом» возрасте исследуемых. Значимой разницы между линейными размерами ЛЖ и ПЖ, а также показателями гипертрофии ЛЖ не получено, хотя значения КСР $3,79 \pm 0,06$ (SEM) см, ТЗСЛЖ $1,06 \pm 0,02$ (SEM) см были больше у оперированных и разница приближалась к значимой. Ожидаемо у оперированных исследуемых были меньшие размеры ПП ($4,73 \pm 0,06$ (SEM) см) и показатели давления на ТК

29,22±0,56 (SEM) мм рт.ст., что может отражать улучшение гемодинамики после оперативной коррекции порока. Хотя, для ПП ОШ = 1,037 (0,797;1,347), p=0,788, а вот для давления на ТК ОШ = 0,973 (0,956;0,989), p=0,001. Меньшее значения регургитации на ТК 1,99±0,06 (SEM) у оперированных м.б. обусловлено как протезированием МК, так и пластикой ТК, которая проводилась у 33 (49,25%) оперированных пациентов. В 2-х случаях потребовалось протезирование ТК.

Таблица 126 - Показатели ЭхоКГ у оперированных и неоперированных исследуемых

Показатели ЭхоКГ	Неоперированные M±SD	Оперированные M±SD	p
Ао, см	3,34±0,45	3,45±0,45	0,004
ЛП, см	5,03±0,99	5,19±0,63	0,021
КДР ЛЖ, см	5,44±0,70	5,53±0,80	0,234
КСР ЛЖ, см	3,65±0,63	3,79±0,80	0,067
ФВ, %	60,93±9,36	58,73±10,77	0,034
ТМЖП, см	1,04±0,22	1,04±0,22	0,808
ТЗСЛЖ, см	1,02±0,21	1,06±0,20	0,075
ПЗР ПЖ, см	2,73±0,50	2,67±0,40	0,218
ПП, см	4,91±0,84	4,73±0,71	0,045
Давление на ТК, мм рт.ст.	37,61±17,25	29,22±6,42	0,001
Регург. на ТК, ст.	2,19±0,82	1,99±0,83	0,001

Каких-то значимых изменений показателей ЭД в группах исследуемых не выявлено, хотя оперированные и имели лучшие показатели индекса окклюзии по амплитуде (1,63±0,52 (SEM)) и показатель жесткости сосудистой стенки (AIp75 12,02±2,26 (SEM)%).

Таблица 127 - Показатели качества жизни у оперированных и неоперированных исследуемых

Опросники качества жизни	Неоперированные ХРБС M±SD	Оперирован ХРБС M±SD	p
EQ-5D	0,51±0,19	0,55±0,16	0,131
ВАШ EQ-5D	48,00±20,64	54,83±13,86	0,004
ВАШ одышки, мм	48,00±22,03	56,14±23,48	0,022
SF36 PF	-2,36±1,05	-2,12±1,10	0,056
SF36 RP	-2,32±1,10	-2,12±0,72	0,060
SF36 BP	-1,30±0,65	-1,04±0,75	0,002
SF36 GH	-1,68±0,85	-1,50±0,84	0,060
SF36 VT	-1,13±0,81	-0,97±0,76	0,068
SF36 SF	-1,59±1,07	-1,07±0,89	0,001
SF36 RE	-2,04±1,47	-1,96±1,28	0,607
SF36 MH	-1,56±1,00	-1,38±0,88	0,088
SF36 ФКЗ	33,78±8,07	35,06±6,90	0,152
SF36 ПКЗ	37,05±10,15	38,40±9,98	0,255
КССQ ФО	40,00±19,54	43,33±19,42	0,228
КССQ Сим	42,34±20,60	49,44±16,51	0,001
КССQ СтС	35,90±19,37	38,18±18,07	0,302
КССQ СО	46,41±22,91	42,58±21,62	0,146
КССQ СпС	57,69±27,33	59,09±21,46	0,627
КССQ КЖ	44,66±19,72	51,26±19,33	0,005
КССQ ФС	42,02±17,20	45,90±17,85	0,049
КССQ СКП	49,87±17,51	54,39±15,42	0,020
MHFLQ	48,03±18,34	46,61±18,49	0,513

Сравнение показателей качества жизни (табл. 127) по EQ-5D не выявило различий по «индексу здоровья», а показатели ВАШ-EQ-5D демонстрировали значимо лучшее качество жизни в группе оперированных исследуемых

(54,83±1,29 (SEM)). Интересно, что значения ВАШ одышки в группе неоперированных пациентов оказались значимо выше (56,14±2,50 (SEM) мм). Суммарные показатели SF-36 хотя и были лучше в группе оперированных, статистической значимости не достигали. Только по шкалам интенсивности боли и социального функционирования значения у оперированных пациентов были лучше. Т.е. можно предположить, что уровень общения и количество социальных контактов у оперированных было выше. Зато оба суммарных показателя KCCQ демонстрировали значимое улучшение качества жизни у оперированных исследуемых с ХРБС. Как по функциональному статусу KCCQ ФС 45,90±1,42 (SEM), так и по суммарному клиническому показателю 54,39±1,34 (SEM). Интересно, что MNFLQ хотя и имел лучшие значения качества жизни в группе оперированных (46,61±1,61 (SEM)), разница была незначима.

Сравнение результатов опросников тревоги и депрессии не продемонстрировало значимой разницы между показателями, которые по опроснику HADS и CES-D были близки, а показатели личностной (45,16±13,02) и реактивной тревожности (39,22±9,20) по STAI были меньшими, чем у неоперированных пациентов.

При сравнении значений ФВД (табл. 128) отмечались значимо более низкий обструктивный показатель ОФВ1 (75,42±16,09%; ОШ 1,004 (0,995;1,013), $p=0,417$) и повышение рестриктивного показателя ЖЕЛ (83,47±31,26%; Exp В 0,999 (0,992;1,006), $p=0,771$) у оперированных больных, однако рестриктивные показатели не достигали статистической значимости.

С учетом того, что исходно для оперативной коррекции могли отбираться пациенты с большими изменениями в сердце, было интересно сравнить последствия изменения гемодинамики после хирургического вмешательства. Проведено сравнение разниц в показателях ЭхоКГ и ФВД (табл. 129) в динамике у пациентов, подвергшихся оперативной коррекции порока и без оперативной коррекции.

Таблица 128 - Значения спирометрии у оперированных и неоперированных исследуемых

Показатели ФВД	Неоперированные M±SD	Оперированные M±SD	p
ФЖЕЛ, %	71,49±16,76	69,88±16,94	0,500
ОФВ1, %	81,66±18,02	75,42±16,09	0,011
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,79±9,58	116,98±11,39	0,234
ПОС, %	94,03±25,24	98,12±26,84	0,274
ЖЕЛ, %	74,80±28,95	83,47±31,26	0,058
Ровыд, %	20,91±29,93	22,55±27,71	0,749
Ровд, %	76,55±29,03	83,47±31,26	0,139
ЕВ, %	91,25±39,97	99,00±45,06	0,223
МВЛ, %	61,26±24,91	61,43±19,36	0,958

Значения ВСР (табл. 130) в оцениваемых группах показала по временным показателям незначимое снижение общего тонуса ВНС ($SDNN$ 112,62±5,84 (SEM) мс) и повышение парасимпатического тонуса ($rMSSD$ 32,69±1,81 (SEM) мс) в группе оперированных. А вот симпатический тонус был значимо ниже ($SDANN$ 96,92±5,49 (SEM) мс, ОШ 0,994 (0,988;1,001), $p=0,088$), что, возможно, отражает снижение напряжения регуляторных систем после нормализации кровотока в сердце и снижения нагрузки на сердечную мышцу. Значимых различий по частотным показателям не получено, хотя и имело место их снижение в группе оперированных исследуемых (VLF 1538,38±167,91 (SEM) мс²), (LF 655,92±69,60 (SEM) мс²), (HF 250,00±32,27 (SEM) мс²). К косвенному подтверждению улучшения состояния оперированных пациентов можно отнести и меньшую ЧССд (72,25±0,83 в мин), поскольку увеличение ЧСС и устойчивая синусовая тахикардия являются одним из ранних проявлений ХСН. Интересно, что по «активности» пациентов разницы между неоперированными (ИД 44640,61±22818,20) и оперированными (ИД 42927,71±22291,82) не было.

Таблица 129 - Разности показателей ЭхоКГ и ФВД у оперированных и неоперированных исследуемых в динамике

Показатель ЭхоКГ и ФВД	Неоперированные M±SD	Оперированные M±SD	p
Ао, см	-0,08±0,35	-0,18±0,31	0,001
ЛП, см	-3,67±0,73	0,05±0,67	0,002
КДР ЛЖ, см	0,04±0,50	0,08±0,75	0,647
КСР ЛЖ, см	-0,04±0,43	-0,06±0,65	0,792
ФВ, %	1,54±9,39	2,25±10,18	0,616
ТМЖП, см	-0,01±0,17	-0,06±0,25	0,164
ТЗСЛЖ, см	-0,04±0,19	-0,10±0,18	0,023
ПЗР ПЖ, см	-0,05±0,55	-0,03±0,42	0,747
ПП, см	-0,53±1,14	-0,23±0,74	0,026
Давление на ТК, мм рт.ст.	-4,61±16,31	5,09±7,59	0,001
ФЖЕЛ, %	8,56±15,95	3,25±14,65	0,021
ОФВ1, %	6,82±15,94	4,82±11,45	0,296
ЖЕЛ, %	18,25±33,29	1,29±25,69	0,001
МВЛ, %	6,10±20,04	-0,19±12,80	0,010

Таблица 130 - Показатели ВСР у оперированных и неоперированных исследуемых

Показатели ВСР	Оперированные ХРБС M±SD	Неоперированные ХРБС M±SD	p
avNN	894,43±103,29	944,15±138,73	0,021
SDNN (мс)	123,71±36,97	112,62±42,14	0,077
pNN50%	6,03±7,10	7,15±6,74	0,324
rMSSD (мс)	30,83±14,40	32,69±13,06	0,415
SDNNidx (мс)	45,31±13,70	43,00±16,38	0,367
SDANN (мс)	110,14±35,43	96,92±39,60	0,027

VLF (мс ²)	1715,71±1234,74,35	1538,38±1210,84	0,372
LF (мс ²)	694,14±541,60	655,92±501,91	0,658
HF (мс ²)	268,34±230,66	250,00±232,72	0,628
nHF (%)	28,00±12,14	30,08±15,77	0,393
ЧССд в мин	75,28±12,93	72,25±10,49	0,009
ЧССн в мин	63,00±11,35	62,61±9,04	0,706
ЦИ, %	120,86±14,15	117,11±12,30	0,009

Данные, полученные по результатам оценки СОАС (табл. 131), демонстрируют значимо большую выраженность апноэ в группе неоперированных пациентов. Возможно, следует говорить о том, что выполнение оперативной коррекции порока приводит к меньшей выраженности СОАС у прооперированных пациентов с ХРБС, но учитывая большой разброс SD полученные результаты требуют дальнейшего изучения. Сравнение частоты тяжести СОАС в группах оперированных (неоперированных) ХРБС было следующим (χ^2 -1,663, p=0,645): нет апноэ – 8,3% (17,3%); легкое апноэ – 58,3% (50,0%); апноэ средней тяжести – 20,8% (25,0%); тяжелое апноэ – 12,5% (7,7%).

Таблица 131 - Показатели СОАС у оперированных и неоперированных исследуемых

Показатели СОАС	Неоперированные ХРБС M±SD	Оперированные ХРБС M±SD	p
шкала Эпфорт	5,63±3,361	5,50±4,58	0,800
Обструктивное апноэ	36,22±38,41	19,76±14,81	0,001
Центральное апноэ	15,31±26,09	5,33±6,85	0,001
Апноэ с храпом	69,17±72,28	48,64±43,47	0,004
Апноэ с десатурацией	7,78±18,76	3,95±8,04	0,029

Анализ ЭКГ высокого разрешения (табл. 132) показывает значимо худшие результаты у оперированных по ТСР: ТО -3,76±0,82% (ОШ 1,132 (0,980;1,006),

$p=1,307$); TS $13,30\pm 1,87$ мс/RR (ОШ 0,982 (0,928;1,038), $p=0,517$). Что м.б. обусловлено самим хирургическим вмешательством. Аналогично и показатели ППЖ демонстрируют значимое увеличение TotQRSF до $94,43\pm 1,79$ мс (ОШ 1,088 (1,038;1,139), $p=0,001$) и LAS40 до $34,39\pm 1,43$ мс (ОШ 1,127 (1,038;1,224), $p=0,004$) в группе оперированных. RMS40 между группами практически не различались, однако ОШ - 1,041 (1,012;1,070), $p=0,005$. По значениям ППП разницы по PTotal не выявлено, хотя она была ниже у оперированных - $119,58\pm 5,19$ и ОШ - 1,040 (1,024;1,057), $p=0,001$). RMS20 значимо снижалось значимо до $3,59\pm 0,16$ и, возможно, снижение ППП реагировало на проведенное вмешательство, однако ОШ - 0,815 (0,627;1,060), $p=0,127$. Какого-либо вклада в показатели QT и MTWA оперативной коррекции порока не выявлено. Полученные значения были близки и значимо не отличались в группах.

Таблица 132 - ЭКГ высокого разрешения у оперированных и неоперированных исследуемых

Показатель ЭКГ	Оперированные ХРБС М±SD	Неоперированн ые ХРБС М±SD	p
TO, %	-0,09±3,29	-3,76±4,64	0,001
TS, мс/RR	07,01±5,15	13,30±10,60	0,003
TotQRSF, мс	87,62±14,76	94,43±19,64	0,001
RMS40, мкВ	40,05±20,89	39,55±26,74	0,856
LAS40, мс	30,70±11,28	34,39±15,97	0,023
PTotal	124,13±13,97	119,58±35,93	0,398
RMS20, мкВ	4,12±1,17	3,59±1,12	0,008
QTc, мс	417,89±26,67	416,82±40,06	0,784
QTd	20,13±16,18	18,73±11,39	0,330
QTp, мс	82,21±8,20	81,38±9,00	0,380
MTWAm, мкВ	16,51±12,70	15,34±6,17	0,452

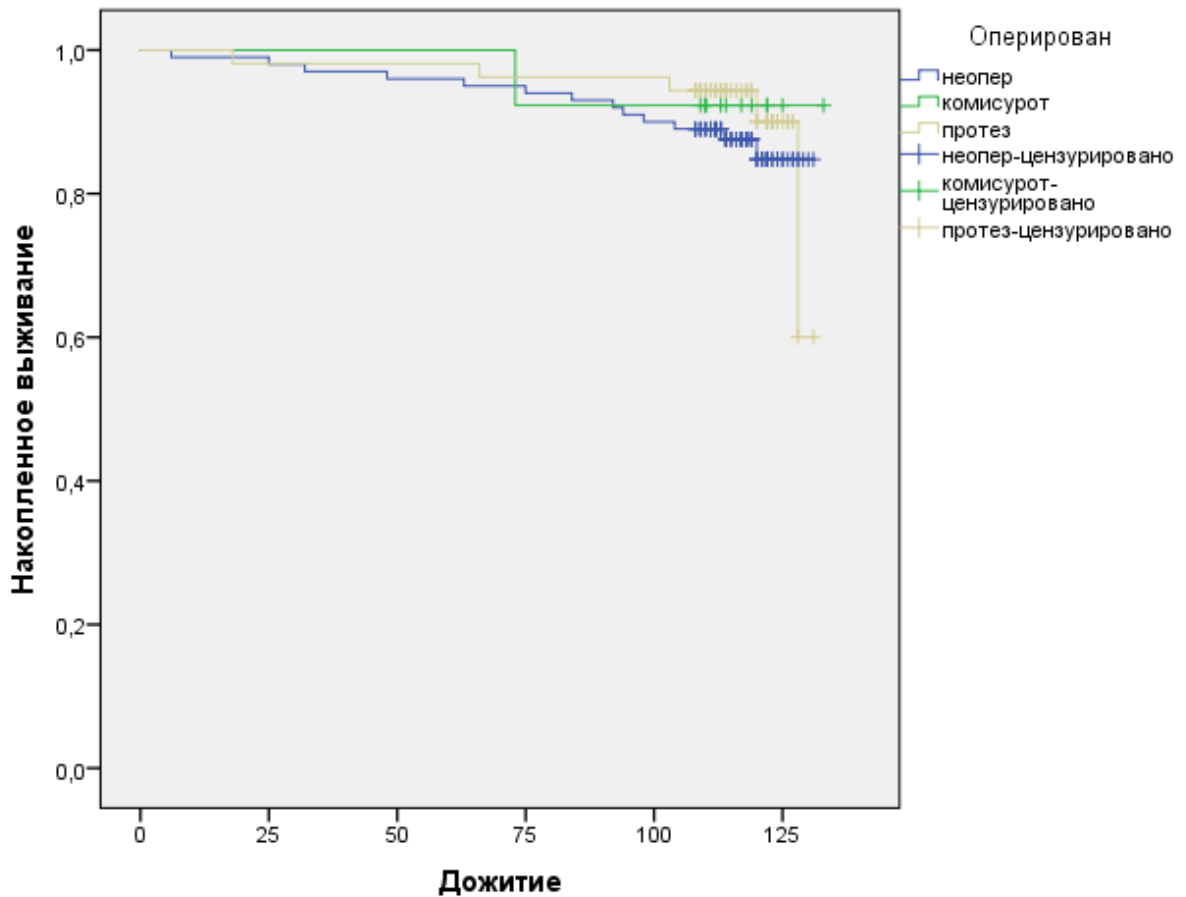


Рисунок 20 - Вклад оперативной коррекции порока на выживаемость пациентов

Среднее время, свободное от исхода для неоперированных исследуемых 123,25 (118,71;127,79) месяца, для пациентов с комиссуротомией 128,39 (119,69;137,08) месяца, для больных с протезированными клапанами 125,74 (120,72;130,76) месяца (рис. 20). Неоперированных выживших 87,0%; с комиссуротомией – 92,3%, с протезами клапанов 90,6%. Вероятность дожития для неоперированных $0,848 \pm 0,043$ (SE); для пациентов с комиссуротомией $0,923 \pm 0,074$ (SE); для пациентов с протезированными клапанами $0,600 \pm 0,248$ (SE). Логранговый критерий ($\chi^2-1,450$, $p=0,484$); критерий Бреслоу ($\chi^2-2,681$, $p=0,262$); критерий Tarone-Ware ($\chi^2-2,401$, $p=0,301$).

Клинический случай 2. Пациентка С. была включена в исследование в 2008г. в возрасте 67 лет. Митральный порок (шум) был выявлен в школьном возрасте. С 2005г. отметила появление одышки, в 2007г. развилась перманентная ФП. В 2008г. выявлены паузы на ХМЭКГ и имплантирован ЭКС, от оперативной

коррекции порока отказывалась. Регулярно принимала β а/б, иАПФ, спиронолактон, дигоксин. В 2013г. на ЭхоКГ: SМo 0,85см²; ЛП-6,0см; КДР ЛЖ 6,8 см; регургитация на МК 3-4ст, на ТК 3 ст, на АК 3 ст; градиент давления на ТК 29 мм рт.ст. На КАГ: тип кровоснабжения сбалансированный; ствол левой коронарной артерии, огибающая артерия и правая коронарная артерия проходимы. Выполнено протезирование МК, пластика ТК. Медикаментозную терапию после операции принимала регулярно, в т.ч. варфарин, однако с 2016г. – прогрессирование ХСН, значительное нарастание отеков с 2018г. на фоне базисной терапии ХСН. Госпитализирована с декомпенсацией ХСН в июне 2018г. в тяжелом состоянии, ортопноэ; влажные хрипы в нижних отделах легких; АД 90/70 мм рт.ст.; ЧСС 100 в мин; ЧДД 30 в мин; печень +5см. На ЭхоКГ: ЛП – 6,1см, КДР ЛЖ -7,2 см; градиент давления на ТК 44 мм рт.ст; признаки тромбоза протеза. Развилась острая левожелудочковая недостаточность, пациентка скончалась 06.2018г.

Глава 10. ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРБС: ДЕСЯТИЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Интересным представлялось сравнить исходные показатели умерших пациентов в сравнении с выжившими. Умершие в последствие исследуемые были старше ($60,37 \pm 9,82$) на 2,51 года, чем выжившие ($57,86 \pm 9,61$ года), разница была значима ($p=0,030$). ОШ было 1,028 (1,003;1,054), $p=0,030$, т.е. на каждый прожитый год шанс смерти увеличивался на 2%. Влияния пола пациентов не выявлено ($p=0,340$): ОШ 1,326 (0,743;2,368). Из антропометрических данных значимость не получена только для роста пациентов с ХРБС ($p=0,256$). По массе тела ($p=0,001$, ОШ 0,038 (0,006;0,249), ИМТ ($p=0,001$, ОШ 13,962 (3,273;59,551)), ОБ ($p=0,045$, ОШ 0,919 (0,846;0,998)) и ОТ ($p=0,001$, ОШ 1,161 (1,077;1,253)) выявлена статистическая значимость.

Исходная дистанция 6-минутной ходьбы у выживших составляла 334,26 (324,31;344,21) метра, а у умерших 311,48 (282,02;340,93) метра и разница в 22,78 метра была не значимой ($p=0,235$), как и «активность» пациентов по данным ИД: выжившие - $43876,44 \pm 23724,62$; умершие $41881,81 \pm 14400,70$. При этом сравнение показателей проведено задолго до смерти.

Сравнение показателей ЭхоКГ (табл. 133) у выживших и умерших пациентов показало значимое увеличение левых отделов сердца (ЛП $5,33 \pm 0,71$ см, КСР $3,88 \pm 0,84$ см), большая гипертрофия ТМЖП $1,13 \pm 0,14$ см и близкие к значимым значения ТЗСЛЖ $1,08 \pm 0,15$ см. Более выраженной оказалась регург. на МК $2,53 \pm 0,87$, а также регург. на ТК $2,27 \pm 0,71$ и давление на ТК $41,07 \pm 15,09$ мм рт.ст. Значимой разницы по SMo исходно не получено. Проведение логистической регрессии показало вклад линейных размеров ЛП ($p=0,010$, ОШ 1,453 (1,095;1,928)), по правым отделам для ПП ($p=0,001$, ОШ 3,967 (2,272;6,924)) и ПЖ ($p=0,002$, ОШ 0,046 (0,007;0,315)), давления на ТК ($p=0,013$, ОШ 1,042 (1,009;1,077)); по степеням регургитации только на МК достигала значимости ($p=0,037$, ОШ 3,827 (1,088;13,463)).

Таблица 133 - Показатели ЭхоКГ у умерших и выживших исследуемых

Показатели ЭхоКГ	Выжившие ХРБС	Умершие ХРБС	p
	M±SD	M±SD	
Ао, см	3,24±0,37	3,24±0,32	0,961
ЛП, см	4,95±0,86	5,33±0,71	0,001
КДР ЛЖ, см	5,49±0,69	5,69±0,99	0,081
КСР ЛЖ, см	3,65±0,61	3,88±0,84	0,031
ФВ, %	62,17±6,19	59,00±8,31	0,003
ТМЖП, см	1,05±0,20	1,13±0,14	0,011
ТЗСЛЖ, см	1,02±0,18	1,08±0,15	0,050
ПЗР ПЖ, см	2,78±0,43	2,69±0,27	0,218
ПП, см	4,77±1,04	5,95±0,96	0,001
SMo, см ²	1,66±0,48	1,68±0,75	0,720
Давление на ТК, мм рт.ст.	35,43±12,82	41,07±15,09	0,009
МК регург., ст.	2,29±0,62	2,53±0,87	0,030
АК регург., ст.	2,07±0,67	2,08±0,71	0,980
ТК регург., ст.	2,01±0,77	2,27±0,71	0,012
ЛК регург., ст.	1,25±0,41	1,50±0,53	0,235

Оценка вклада показателей ЭхоКГ с применением множественного логистического регрессионного анализа не показало влияние изменений левых полостей сердца (ЛП (p=0,070), КДР (p=0,884), КСР (p=0,535)), SMo (p=0,285) и ТЗСЛЖ (p=0,846). Значимость получена по правым отделам: ПП (p=0,001, ОШ 3,685 (2,253;6,028)), ПЖ (p=0,002, ОШ 0,056 (0,009;0,335)). При оценке вклада степени регургитации на клапанах выявлено влияние только для МК (p=0,001, ОШ 2,687 (1,574;4,587)); для регургитации на АК (p=0,327) и ТК (p=0,071) значимость не достигнута.

Оценка модели пропорциональных рисков Кокса по левым отделам сердца показывала критерий Вальда для ЛП 7,19 (p=0,007; ОР 1,605 (1,136;2,269)); для КДР 2,084 (p=0,149); для КСР 3,416 (p=0,065). По правым отделам сердца

критерий Вальда для ПЖ 3,783 ($p=0,052$); для ПП 13,053 ($p=0,001$, ОР 3,423 (1,756;6,673)).

По показателям ЭД (табл. 134) умершие пациенты имели значимо лучшие результаты по мелким резистивным артериям ($2,14\pm 0,51$) и по крупным проводящим артериям ($-3,54\pm 5,37$ мс) при проведении окклюзионной пробы. Но жесткость сосудистой стенки при контурном анализе $18,25\pm 3,32$ % была выше, в отличие от выживших пациентов ($13,00\pm 11,54\%$). Хотя на последний показатель мог повлиять более старший возраст умерших.

Таблица 134 - Показатели эндотелиальной функции у умерших и выживших исследуемых

Показатели ЭД	Выжившие ХРБС M±SD	Умершие ХРБС M±SD	p
Индекс окклюзии по амплитуде	1,68±0,65	2,14±0,51	0,002
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,97±8,34	-3,54±5,37	0,014
Индекс окклюзии: канал 1	1,92±0,85	1,72±0,51	0,307
Индекс окклюзии: канал 2	1,18±0,39	0,82±0,18	0,125
AIp75, %	13,00±11,54	18,25±3,32	0,001
Возраст сосудистой стенки, лет	73,33±59,86	79,00±14,55	0,706

Интересно, что значения опросников качества жизни (табл. 135) мало отличались между группами пациентов. Никакие значения шкал и суммарных показателей SF36, суммарные шкалы KCCQ, индекс здоровья EQ-5D, выраженность одышки по ВАШ в группах значимо не различались. Даже значения ВАШ EQ-5D было значимо лучше $55,29\pm 7,71$ в группе умерших, как и показатель опросника MHFLQ - $38,85\pm 17,45$. Только два домена KCCQ: KCCQ Сим $36,67\pm 20,94$ и KCCQ СО $31,67\pm 10,07$ демонстрировали худшие значения по качеству жизни.

Таблица 135 - Показатели качества жизни у умерших и выживших исследуемых

Опросники качества жизни	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
EQ-5D	0,504±0,21	0,423±0,22	0,077
ВАШ EQ-5D	50,38±16,69	55,29±7,71	0,005
ВАШ одышки, мм	48,27±20,01	53,00±19,25	0,304
SF36 PF	-2,14±1,12	-2,28±0,84	0,271
SF36 RP	-2,16±0,81	-2,12±0,69	0,723
SF36 BP	-1,20±0,87	-1,20±0,79	0,970
SF36 GH	-1,68±0,79	-1,61±0,50	0,362
SF36 VT	-1,06±0,89	-0,84±0,85	0,096
SF36 SF	-1,40±1,02	-1,16±1,05	0,107
SF36 RE	-1,73±1,27	-1,84±0,94	0,428
SF36 MH	-1,38±0,95	-1,20±0,91	0,187
SF36 ФКЗ	34,80±7,15	34,30±5,74	0,622
SF36 ПКЗ	38,89±9,64	40,37±8,44	0,285
КССQ ФО	41,36±19,64	37,22±19,50	0,316
КССQ Сим	46,22±22,33	36,67±20,94	0,041
КССQ СтС	41,30±25,01	36,67±21,80	0,375
КССQ СО	43,52±24,60	31,67±10,07	0,001
КССQ СпС	55,67±23,44	54,17±21,70	0,745
КССQ КЖ	44,37±24,21	41,67±9,83	0,587
КССQ ФС	43,78±17,70	36,90±16,54	0,064
КССQ СКП	48,89±19,04	46,67±9,17	0,293
MHFLQ	47,26±17,12	38,85±17,45	0,001

Значение шкал депрессии (CES-D, HADS) не выявило разницы между группами больных (табл. 136). По шкала тревоги результаты отличались. Если по HADS тревога была в группе выживших (8,66±3,81), то по STAI больший уровень

тревожности был умерших исследуемых, как по ЛТ $44,83 \pm 6,81$, так и по РТ $49,67 \pm 6,00$.

Таблица 136 - Показатели тревоги и депрессии у умерших и выживших исследуемых

Шкалы тревоги и депрессии	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
CES-D	20,55±8,29	19,33±5,62	0,326
HADS (депрессия)	7,91±3,51	7,00±4,29	0,094
HADS (тревога)	8,66±3,81	7,00±4,29	0,006
STAI (РТ)	42,60±15,61	49,67±6,00	0,001
STAI (ЛТ)	36,66±12,60	44,83±6,81	0,001

Интересными оказались результаты сравнения данных спирометрии (табл. 137) у выживших и умерших пациентов с ХРБС. И значения обструктивных показателей и рестриктивных были значимо ниже в группе умерших пациентов: ФЖЕЛ - $55,01 \pm 19,32\%$; ОФВ1 - $61,95 \pm 18,90\%$; ЖЕЛ - $72,36 \pm 24,73\%$. Значимо ниже оказался и показатель МВЛ - $42,39 \pm 14,98\%$, который единственный из основных показателей спирометрии имел значимость при логистическом анализе ($p=0,001$, Exp (B) 0,944 (0,920;0,970)), для остальных основных показателей ФВД значимости при логистическом регрессионном анализе для ФЖЕЛ ($p=0,154$), ОФВ1 ($p=0,251$), ПОС ($p=0,998$), ЖЕЛ (0,691) не выявлено.

Проведена оценка модели пропорциональных рисков Кокса по основным показателям ФВД: критерий Вальда для ФЖЕЛ 2,556 ($p=0,110$); для ОФВ1 1,936 ($p=0,164$); для ЖЕЛ 0,005 ($p=0,942$) и только для МВЛ критерий Вальда 11,943 ($p=0,001$; ОР 0,940 (0,908;0,974)).

Результаты ВСР исходно по временным показателям в группах практически не различались. Т.е. по этим показателям ни общий тонус ВНС, ни симпатический не парасимпатический не отличались, не достигая значимости и по логистической регрессии.

Таблица 137 - Значения спирометрии у умерших и выживших исследуемых

Показатели ФВД	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
ФЖЕЛ, %	73,72±16,10	55,01±19,32	0,001
ОФВ1, %	81,12±18,06	61,95±18,90	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	118,15±9,94	121,10±6,28	0,009
ПОС, %	101,64±24,66	80,59±22,31	0,001
МОС25, %	98,65±28,59	80,36±29,04	0,001
МОС50, %	93,47±35,81	66,71±23,89	0,001
МОС75, %	127,92±59,39	103,15±33,32	0,001
ЖЕЛ, %	85,40±24,68	72,36±24,73	0,004
Ровьд, %	28,51±34,30	38,14±61,06	0,151
Ровд, %	86,38±24,97	66,41±20,40	0,001
ЕВ, %	107,99±32,88	86,08±23,363	0,001
МВЛ, %	64,86±20,40	42,39±14,98	0,001

Однако по SDANN (табл. 138) показатель был близок к значимости ($p=0,053$). Зато по частотным показателям выявлено снижение и парасимпатического (HF $187,67\pm 156,84$ мс²) и симпатического (LF $398,50\pm 402,10$ мс²) тонуса, последний, как и значение VLF были значимы по логистическом регрессионном анализе. Основные временные показатели ВСР при регрессивном анализе значимости не показали SDNN ($p=0,080$), rMSSD ($p=0,646$), хотя для SDANN приближался к значимости ($p=0,053$). Для частотных показателей ВСР значимость не получена только для HF ($p=0,688$). Для значений VLF ($p=0,001$, ОШ 1,001 (ДИ 1,001;1,002)) и LF ($p=0,001$, ОШ 0,993 (ДИ 0,989;0,997)) выявлена статистическая значимость. Не влияла и ЧСС: ЧССд ($p=0,113$), ЧССн ($p=0,473$). Не получено и значимых различий по ЧССд и ЧССн.

Оценка модели пропорциональных рисков Кокса по частотным показателям ВСР показала критерий Вальда для VLF 10,951 ($p=0,001$; ОР 1,002 (1,001;1,003)); для LF 6,900 ($p=0,009$; ОР 0,993 (0,987;0,998)); для HF 0,017 ($p=0,895$). По

временным показателям ВСР критерий Вальда для SDANN 2,089 ($p=0,148$); для SDNN 1,529 ($p=0,21$); для rMSSD 0,127 ($p=0,722$).

Таблица 138 - Показатели ВСР при ХРБС у умерших и выживших исследуемых

Показатели ВСР	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
avNN	892,11±112,98	929,3±194,54	0,364
SDNN (мс)	125,90±37,20	129,83±73,00	0,796
pNN50%	7,74±7,37	5,33±6,00	0,121
rMSSD (мс)	33,08±18,06	27,83±12,94	0,164
SDNNidx (мс)	47,25±15,58	39,50±22,23	0,025
SDANN (мс)	111,27±36,00	118,83±70,71	0,609
VLF (мс ²)	2128,29±2226,10	1732,50±2544,96	0,408
LF (мс ²)	905,41±1116,03	398,50±402,10	0,028
HF (мс ²)	332,79±364,77	187,67±156,84	0,001
nHF (%)	39,22±94,67	31,83±13,80	0,703
ЧССд в мин	75,05±13,51	72,13±13,55	0,100
ЧССн в мин	62,58±11,47	61,13±13,10	0,342
ЦИ, %	120,95±13,65	119,25±11,10	0,336

Зато оценка СОАС показала большую выраженность апноэ в группе умерших, где были и более высокие значения шкалы Эпфорт 7,50±0,53 ($p=0,001$) в отличии от выживших 5,84±3,23. Так число эпизодов обструктивного апноэ ($p=0,021$) достигало 61,67±44,36 в сравнении с выжившими 31,23±44,09; апноэ с десатурацией ($p=0,021$) 25,75±30,06 (выжившие 6,25±15,26); число апноэ с храпом ($p=0,002$) у умерших 91,00±56,66 (у выживших 46,29±56,14). По тяжести апноэ между группами выживших (умерших) также была статистическая значимость ($p=0,007$): нет апноэ 17,8% (0,0%); легкое апноэ 53,4% (42,9%); средней тяжести 20,5% (42,9%), тяжелое апноэ 8,2% (14,3%).

Анализ ЭКГ высокого разрешения (табл. 139) по ТСР демонстрировал лучшие показатели ТО -0,27±0,71% и TS 2,27±1,04 мс/RR в группе умерших,

последний был значимым при оценке регрессии ($p=0,005$, Exp (B) 0,505 (0,312;0,818)). По ППЖ значимых различий не было, хотя в группе умерших значения были несколько ниже, логистический регрессионный анализ показал значимую зависимость по TotQRSF ($p=0,008$, Exp (B) 1,026 (1,007;1,046)) и LAS40 ($p=0,029$, Exp (B) 0,964 (0,933;0,996)). Показатель QTc в этой группе также был ниже $404,07\pm 3,86$ мс. А значения QTd $21,47\pm 11,87$ и QTp $90,20\pm 19,18$ были значимо выше у умерших пациентов. При оценке логистической регрессии значимость выявлена для QTc ($p=0,011$, Exp (B) 0,988 (0,978;0,997)) и QTp ($p=0,001$, Exp (B) 1,034 (1,014;1,054)). Максимальные показатели и средние значения MTWA в группах не различались, хотя у выживших средние значения были несколько выше $36,98\pm 67,19$ мкВ.

Таблица 139 - ЭКГ высокого разрешения у умерших и выживших исследуемых

Показатели ЭКГ	Выжившие ХРБС M±SD	Умершие ХРБС M±SD	p
TO, %	-1,27±3,43	-0,27±0,71	0,008
TS, мс/RR	10,10±8,91	2,27±1,04	0,001
TotQRSF, мс	90,70±17,97	94,56±12,19	0,094
RMS40, мкВ	42,69±28,44	41,00±26,63	0,649
LAS40, мс	32,59±14,08	31,44±8,47	0,521
PTotal	123,97±23,17	128,67±13,81	0,329
RMS20, мкВ	4,07±1,10	4,12±0,90	0,823
QTc, мс	418,61±29,62	404,07±29,90	0,001
QTd	17,10±12,39	21,47±11,87	0,009
QTp, мс	82,35±10,33	90,20±19,18	0,003
MTWAm, мкВ	36,98±67,19	22,61±15,64	0,202

Важным представлялась оценка модели пропорциональных рисков Кокса по данным ЭКГ высокого разрешения: критерий Вальда для ППЖ, TSP и MTWA не имел клинической значимости (TotQRSF 3,493 ($p=0,062$); RMS40 0,298 ($p=0,585$); LAS40 2,521 ($p=0,112$); TO 0,016 ($p=0,900$); TS 3,143 ($p=0,076$)). Только для ряда

показателей QT получена значимость критерия Вальда: для QTс 3,913 ($p=0,048$; OR 0,987 (0,974;1,000)); для QTd 0,745 ($p=0,388$); QTр 3,906 ($p=0,048$; OR 1,0210 (1,000;1,042)).

Еще одно сравнение исследуемых проведено с учетом последних показателей умерших, полученных до смерти в сравнении с последними данными выживших. Дистанция 6-минутной ходьбы у выживших составляла 338,27 (328,45;348,10) метра, а у умерших 286,45 (244,65;328,26) метра и разница была статистически значимой ($p=0,016$). Как и по ИД, группа умерших имела значимо более низкие показатели $30750,75 \pm 13781,53$ в сравнении с выжившими $44994,11 \pm 30750,75$.

Таблица 140 - Показатели ЭхоКГ у выживших и умерших пациентов

Показатели ЭхоКГ	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
Ао, см	3,37±0,46	3,42±0,33	0,418
ЛП, см	5,07±0,89	5,44±0,62	0,001
КДР ЛЖ, см	5,45±0,65	5,71±1,19	0,119
КСР ЛЖ, см	3,65±0,60	4,24±1,10	0,002
ФВ, %	61,15±7,66	50,22±19,58	0,001
ТМЖП, см	1,16±0,27	1,23±0,23	0,730
ТЗСЛЖ, см	1,14±0,18	1,24±0,24	0,585
ПЗР ПЖ, см	2,69±0,46	3,07±0,43	0,001
ПП, см	4,90±0,97	4,90±0,55	0,983
SMo, см ²	1,75±0,53	1,42±0,44	0,001
Давление на ТК, мм рт.ст.	33,85±13,67	48,84±21,26	0,001
МК регург., ст.	2,22±0,68	2,30±0,69	0,457
АК регург., ст.	2,12±0,66	2,04±0,60	0,428
ТК регург., ст.	2,08±0,82	2,63±0,78	0,001

Значения ЭхоКГ в сравниваемых группах отличались в пользу больших линейных размеров у умерших (табл. 140): ЛП $5,44 \pm 0,62$ см; КСР $4,24 \pm 1,10$ см; ПЖ $3,07 \pm 0,43$ см и ФВ $50,22 \pm 19,58$ %. По ЛП как и исходно отмечена значимость по логистической регрессии ($p=0,034$, ОШ 1,454 (1,029;2,055)), а по показателям гипертрофии значимость получена уже не для ТМЖП, как исходно ($p=0,961$). По правым отделам сравнение бинарной переменной демонстрировало значимость для ПЖ ($p=0,026$, ОШ 2,364 (1,110;5,034)) и давление на ТК ($p=0,001$, ОШ 1,049 (1,029;1,069)). Разницы по степени регургитации на МК и АК не было, а на ТК была значимо выше $2,63 \pm 0,11$, как и давление на ТК $48,84 \pm 21,26$ mmHg, при этом именно по регургитации на ТК достигалась значимость по регрессии ($p=0,001$, ОШ 2,374 (1,478;3,814)). Показатели гипертрофии ЛЖ в группах значимо не различались. У умерших также был значимо меньшая SMO - $1,42 \pm 0,44$ см², в отличии от выживших - $1,75 \pm 0,53$ см² и оценка логистической регрессии, в отличии от исходной, продемонстрировала значимость ($p=0,001$, ОШ 0,280 (0,136;0,580)).

Проведение оценки модели пропорциональных рисков Кокса по левым отделам сердца не демонстрировала значимости критерия Вальда для левых отделов сердца (ЛП 2,824 ($p=0,093$); КДР 0,494 ($p=0,482$); КСР 0,110 ($p=0,740$); ТЗСЛЖ 1,959 ($p=0,162$); ТМЖП 1,904 (0,168)) и для правых отделов (ПЖ 2,254 ($p=0,133$); ПП 0,479 ($p=0,489$)). Зато значимость получена для SMO – критерий Вальда 5,938 ($p=0,015$, ОР 0,301 (0,115;0,791)) и давления на ТК критерий Вальда 23,752 ($p=0,001$, ОР 1,053 (1,031;1,075)).

Показатели функции легких (табл. 141), как и исходно, демонстрировали низкие значения рестриктивных и обструктивных значений спирометрии у умерших пациентов: ФЖЕЛ - $49,00 \pm 14,39\%$, ОФВ1 - $57,00 \pm 12,92$; ЖЕЛ - $49,25 \pm 11,60\%$, последняя оказалась значимой и при регрессионном анализе ($p=0,001$, ОШ 0,929 (0,891;0,967)). Были ниже и показатели МВЛ - $37,25 \pm 13,29$, при этом показатель МВЛ, как и при исходной оценке регрессии был значим ($p=0,019$, ОШ 0,939 (0,891;0,990)). Выполнение оценки модели пропорциональных рисков Кокса по основным показателям ФВД не

демонстрировало значимости критерия Вальда: ФЖЕЛ 0,019 ($p=0,891$); ОФВ1 0,002 ($p=0,966$); ЖЕЛ 2,130 ($p=0,144$); МВЛ 1,885 ($p=0,170$).

Таблица 141 - Значения спирометрии у выживших и умерших пациентов

Показатели ФВД	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
ФЖЕЛ, %	71,66±16,02	49,00±14,39	0,001
ОФВ1, %	79,31±17,22	57,00±12,92	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ	117,15±10,70	123,00±10,76	0,037
ПОС, %	97,21±26,73	65,50±13,28	0,001
МОС25, %	95,59±27,57	74,00±17,10	0,031
МОС50, %	85,93±29,05	63,00±24,59	0,031
МОС75, %	149,82±150,47	96,50±43,30	0,321
ЖЕЛ, %	81,69±29,60	49,25±11,60	0,001
Ровд, %	83,04±29,40	49,25±11,60	0,001
ЕВ, %	98,60±42,46	60,25±10,84	0,001
МВЛ, %	62,79±21,58	37,25±13,29	0,001

Неожиданные результаты получены по ряду опросников качества жизни (табл. 142). Так значения ВАШ EQ-5D в группах не различались, а показатель индекса здоровья по EQ-5D был значимо выше у умерших. Аналогична была ситуация и по MHFLQ, демонстрирующего худшие значения качества жизни - 48,32±1,08. Показатели ВАШ одышки между группами не различались.

Что касается опросников тревоги и депрессии, то показатели депрессии значимо снижались у умерших (в сравнении с выжившими), а значения тревоги по STAI нарастали: значимо: по CES-D ($p=0,036$): 16,80±9,87 (20,79±8,07) и HADS (депрессия, $p=0,014$) 6,20±3,97 (8,11±3,32). По STAI PT ($p=0,122$): 50,80±12,22 (46,22±12,42) и ЛТ ($p=0,001$): 47,80±9,91 (39,74±9,64).

Таблица 142 - Показатели качества жизни у выживших и умерших пациентов

Опросники качества жизни	Выжившие ХРБС M±SD	Умершие ХРБС M±SD	p
EQ-5D	0,512±0,18	0,678±0,09	0,001
ВАШ EQ-5D	50,88±18,00	51,25±11,76	0,935
ВАШ одышки, мм	53,73±24,58	51,25±10,62	0,454
SF36 PF	-2,29±1,08	-2,09±0,81	0,365
SF36 RP	-2,24±0,96	-1,91±0,56	0,094
SF36 BP	-1,28±0,66	-0,47±0,92	0,001
SF36 GH	-1,63±0,86	-1,47±0,43	0,127
SF36 VT	-1,13±0,73	-0,21±0,77	0,001
SF36 SF	-1,45±0,98	-0,57±0,97	0,001
SF36 RE	-2,07±1,34	-1,28±1,39	0,006
SF36 MH	-1,51±0,91	-0,94±1,06	0,004
SF36 ФКЗ	34,02±7,54	37,13±5,61	0,049
SF36 ПКЗ	37,00±9,52	45,70±10,52	0,001
КССQ ФО	39,29±20,71	55,33±8,81	0,001
КССQ Сим	44,51±19,12	49,71±15,24	0,235
КССQ СтС	36,06±19,50	32,00±10,05	0,119
КССQ СО	45,56±22,83	51,00±18,47	0,299
КССQ СпС	56,34±25,56	72,50±26,16	0,007
КССQ КЖ	46,48±19,75	56,67±21,90	0,028
КССQ ФС	41,67±16,23	50,86±9,16	0,001
КССQ СКП	50,42±17,16	63,00±20,67	0,015
MHFLQ	48,32±18,12	38,83±14,22	0,013

Сравнение значений ВСП продемонстрировало значимое различие по временным показателям (табл. 143). Так в группе умерших пациентов общий тонус ВНС (SDNN 75,67±5,87 мс), активность СНС (SDANN 65,33±5,07мс) и ПНС были снижены (rMSSD 24,00±2,50 мс) в сравнении с выжившими исследуемыми.

Таблица 143 - Показатели ВСР при ХРБС у выживших и умерших пациентов

Показатели ВСР	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
avNN	906,98±104,55	880,33±231,14	0,699
SDNN (мс)	121,37±37,82	75,67±20,35	0,001
pNN50%	6,27±7,02	5,00±3,72	0,536
rMSSD (мс)	31,29±13,99	24,00±8,66	0,016
SDNNidx (мс)	44,81±14,25	29,33±11,64	0,001
SDANN (мс)	107,40±36,06	65,33±17,57	0,001
VLF (мс ²)	1679,38±1220,34	588,67±369,19	0,001
LF (мс ²)	684,40±527,33	260,67±279,62	0,006
HF (мс ²)	265,75±229,32	119,33±100,18	0,001
nHF (%)	29,04±13,78	34,67±12,13	0,169
ЧССд в мин	73,42±11,75	78,78±14,20	0,034
ЧССн в мин	62,08±10,10	70,44±11,60	0,001
ЦИ, %	119,79±13,76	111,71±13,67	0,003

Хотя основные временные показатели не демонстрировали значимости при логистической регрессии. Аналогичной была ситуация и по частотным показателям: снижался и дыхательный компонент спектра (HF 119,33±28,92мс²) и вазомоторный (LF 260,67±80,72мс²), а также отражающий действие центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сверхнизкочастотный VLF (588,67±106,58мс²). Последний имел значимость по регрессии (p=0,016, ОШ 0,996 (0,993;0,999)). Увеличивалась у умерших и ЧСС, и если для ЧССд 78,78±2,37 в мин. значимых различий не было, то для ЧССн получено значимо более высокие показатели 70,44±1,93 в мин. Получена и меньшая «активность» пациентов по данным ИД, она составила 30750,75±2436,25 в сравнении с выжившими пациентами (44994,11±1120,15). Изучение модели пропорциональных рисков Кокса не показало значимости для критерия Вальда ни по временным показателям ВСР (SDANN 1,564 (p=0,211); SDNN 0,908 (p=0,341); rMSSD 1,666 (p=0,197)), ни по частотным показателям ВСР (VLF 2,912 (p=0,088);

LF 2,568 (p=0,109); HF 2,367 (p=0,124). Интересно, что достигнута значимость для ЧССн 7,741 (p=0,005; ОШ 1,082 (1,023;1,143)), а для ЧССд значимости не было 0,295 (p=0,611).

По показателям СОАС группы выживших (умерших) различались по частоте тяжести апноэ ($\chi^2=14,87$, p=0,002): нет апноэ – 20,3% (14,3%); легкое апноэ – 54,4% (28,6%); апноэ средней тяжести – 21,5% (42,9%); тяжелое апноэ – 3,8% (14,3%). Также у умерших число эпизодов апноэ с храпом - $95,57 \pm 59,85$ было значимо больше (p=0,003) в сравнении с выжившими - $58,11 \pm 62,31$. Число обструктивных ($34,80 \pm 32,50$), центральных апноэ ($26,20 \pm 40,75$), а также апноэ с десатурацией ($13,83 \pm 20,24$) было также выше у умерших, однако значимости не получено, вероятно, из-за увеличения этих эпизодов со временем у выживших.

Таблица 144 - ЭКГ высокого разрешения при ХРБС у выживших и умерших пациентов

Показатели ЭКГ	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
ТО, %	-1,52±4,27	-0,73±0,94	0,527
TS, мс/RR	10,30±8,55	4,33±2,15	0,001
TotQRSF, мс	88,98±16,59	97,00±12,67	0,013
RMS40, мкВ	40,67±22,83	27,43±15,19	0,001
LAS40, мс	31,40±12,62	36,57±15,25	0,041
PTotal	122,63±22,50	125,67±7,15	0,642
RMS20, мкВ	3,93±1,12	4,46±1,60	0,284
QTс, мс	415,60±33,21	407,33±39,87	0,244
QTd	18,88±14,09	34,50±12,47	0,001
QTp, мс	81,99±9,72	87,17±5,79	0,001
MTWAm, мкВ	15,92±11,76	9,45±1,12	0,001

По оценке ЭКГ высокого разрешения получены следующие данные (табл. 144). ТО в обеих группах не различалась и была ниже нормы (p=0,430, ОШ 0,771 (0,405;1,469)); показатели TS (p=0,005, ОШ 0,505 (0,312;0,818)) у умерших были

значимо ниже $4,33 \pm 2,15$ мс/RR. По ППЖ умерших отличали более высокие значения TotQRSF $97,00 \pm 12,67$ мс ($p=0,008$, ОШ 1,026 (1,007;1,046)) и LAS40 $36,57 \pm 15,25$ мс ($p=0,029$, ОШ 0,964 (0,933;0,996)), а показатель RMS40 значимо снижался до $27,43 \pm 15,19$ мкВ ($p=0,439$, ОШ 0,995 (0,982;1,008)). Показатели QTc ($p=0,011$, ОШ 0,988 (0,978;0,997)) в группах не различались, а QTd - $34,50 \pm 12,47$ ($p=0,175$, ОШ 1,015 (0,993;1,037)) и QTp - $87,17 \pm 5,79$ ($p=0,001$, ОШ 1,034 (1,014;1,054)) были значимо выше у умерших. По показателям MTWA разница получена для средних значений, со снижением в группе умерших ($p=0,220$, ОШ 0,994 (0,984;1,004)), но значения в обеих группах были в пределах нормы.

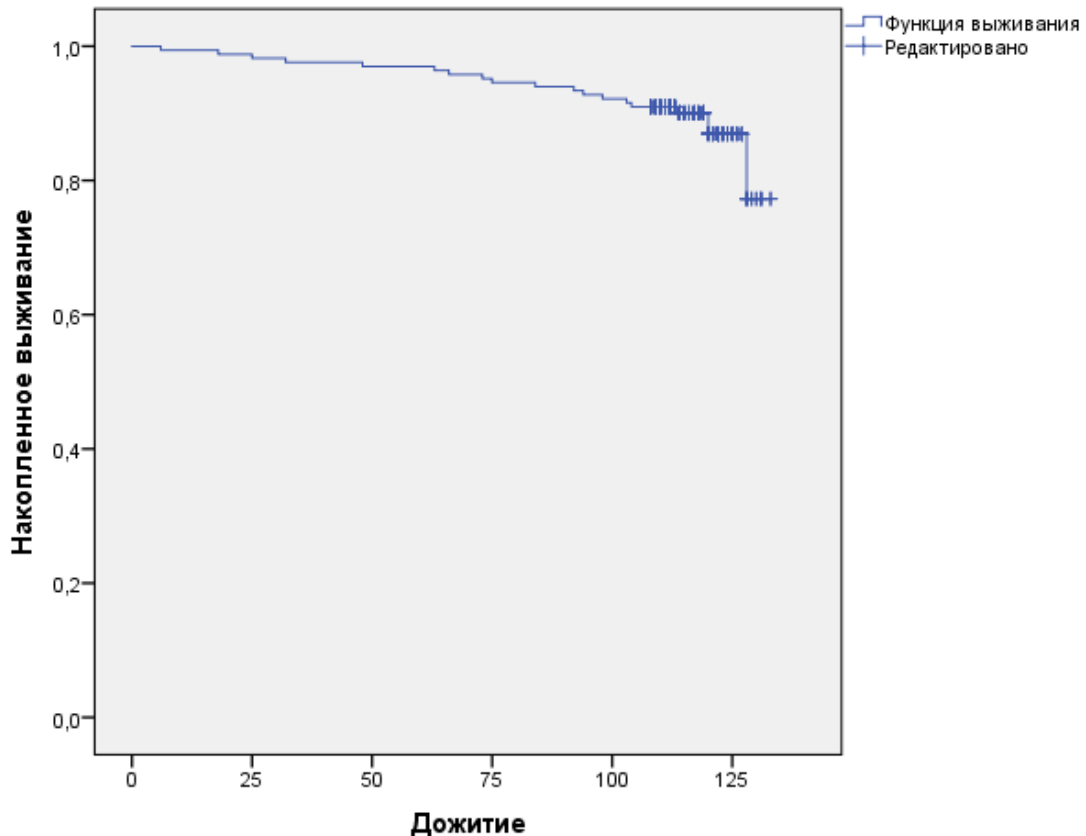


Рисунок 21 - Выживаемость пациентов с ХРБС

Повторная оценка значений ЭКГ высокого разрешения по модели пропорциональных рисков Кокса не показывала значимости критерия Вальда для большинства показателей: TO 0,580 ($p=0,446$); TotQRSF 0,460 ($p=0,498$); RMS40 2,724 ($p=0,099$); LAS40 1,388 ($p=0,239$); PTotal 0,055 ($p=0,814$); RMS20 2,837

($p=0,092$); MTWAm 0,954 ($p=0,329$); QTс 3,339 ($p=0,068$); QTр 0,001 ($p=0,990$). Только для ряда показателей QT для получена значимость критерия Вальда: TS 3,954 ($p=0,047$; ОР 0,374 (0,142;0,986)); QTd 9,395 ($p=0,002$, ОР 1,062 (1,022;1,104)). Среднее время, свободное от исхода 125,83 (123,417;128,24) месяца (рис. 21). Выживших 88,5%. Вероятность дожития $0,773 \pm 0,067$ (SE).

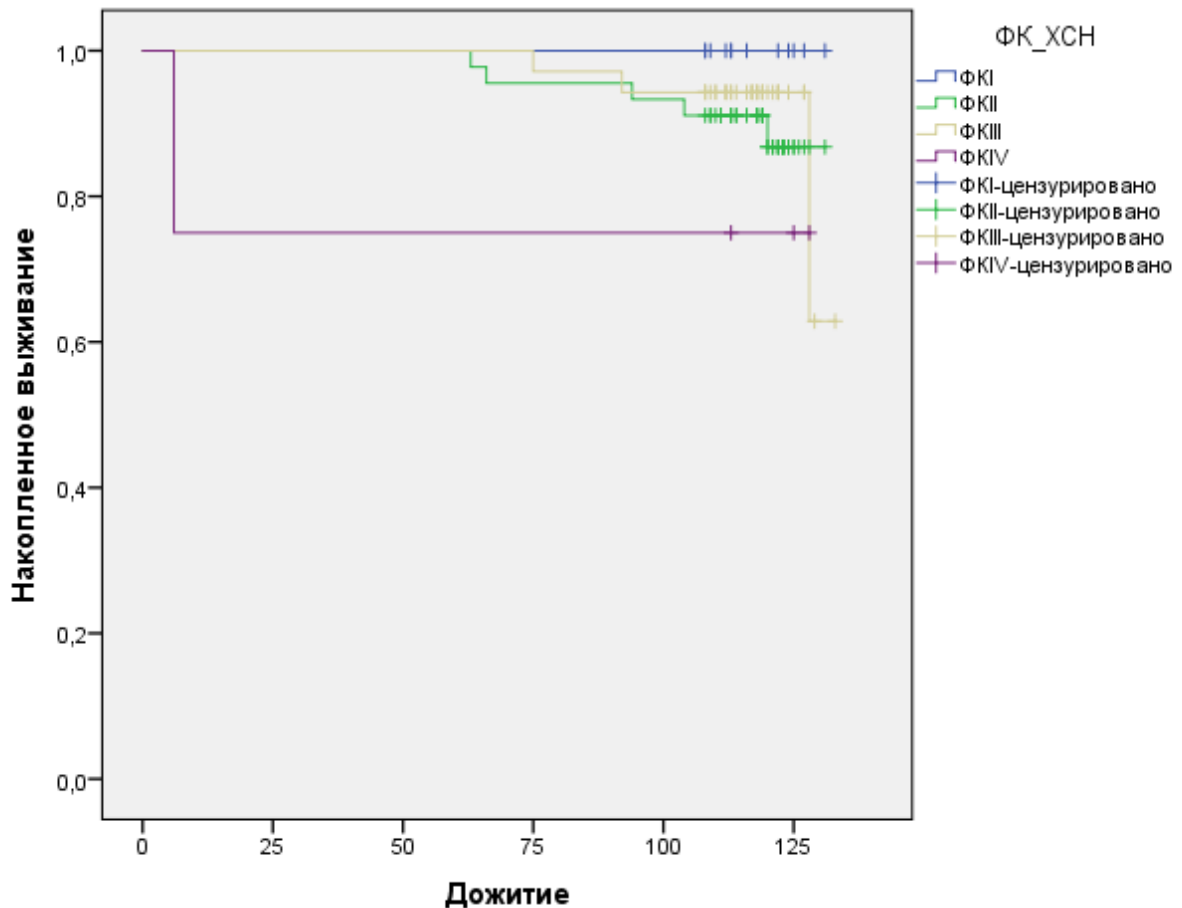


Рисунок 22 - Выживаемость пациентов с ХРБС в зависимости от ФК ХСН

Вероятность дожития (рис. 22) в зависимости от ФК, определяемого перед событием/завершением исследования: для II ФК $0,868 \pm 0,059$ (SE); III ФК $0,629 \pm 0,258$ (SE); для IV ФК $0,750 \pm 0,217$ (SE). Умерших с исходным I ФК ХСН не было; выживших со II ФК – 88,9%; с III ФК – 91,4%; с IV ФК – 75,0%. Логранговый критерий ($\chi^2-4,404$, $p=0,221$); критерий Бреслоу ($\chi^2-7,583$, $p=0,055$); критерий Tarone-Ware ($\chi^2-6,725$, $p=0,081$).

Клинический случай 3. Пациентка Л. была включена в исследование в 2007г. в возрасте 54 лет. Шум в сердце выявлен в возрасте около 25 лет; с 50 лет отмечает появление одышки и сердцебиения, на ЭКГ выявлена ФП. От оперативной коррекции порока отказалась. В 2015г. на ЭхоКГ: SMO 0,90см²; ЛП- 6,1см; КДР ЛЖ 5,0 см; регургитация на МК 2-3ст, на ТК 3 ст, на АК 1-2ст; градиент давления на ТК 68 мм рт.ст. Медикаментозную терапию принимала регулярно: ацетилсалициловая кислота 100мг; верапамил 120мг, дигоксин 0,125мг; диурет 10. С 01.2016г. выросла одышка, усилились отеки на нижних конечностях. В мае 2016 за несколько дней развилась выраженная одышка, увеличился в объеме живот, отеки нижних конечностей и передней брюшной стенки, госпитализирована в кардиологическое отделение с хрипами в нижних отделах легких; АД 120/80 мм рт.ст.; ЧСС 94 в мин; ЧДД 28 в мин. На ЭхоКГ: SMO 0,85см²; ЛП – 6,3см, КДР ЛЖ - 4,2 см; градиент давления на ТК 80 мм рт.ст.; в перикарде около 300мл свободной жидкости. Проводилась терапия фуросемидом, верошпироном, диуретом, диакарбом, периндоприлом, допамином. На фоне терапии прогрессивное ухудшение состояния и падение давления и смерть. Патолого-анатомический диагноз: Основной: ревматизм, неактивная фаза. Осложнения: хроническое венозное полнокровие с застойным уплотнением легких и органов брюшной полости.

Глава 11. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Комбинированный митрально-аортальный стеноз, как и только МС относят к ХРБС [127, 314]. Интересным представлялось сравнить две группы исследуемых с ХРБС в зависимости от наличия и отсутствия АС. Так группы ожидаемо различались по размерам левых и правых отделов сердца. Увеличивалось давление на ТК, отмечались большие размеры ПЖ и ПП в группе ХРБС с АС, что, возможно, вызвано наличием двух стенозов. Эти различия имеют место на фоне практически одинаковых размеров площади митрального отверстия в обеих группах (ХРБС без АС - 1,68 (1,63;1,73) см² и ХРБС с АС - 1,68 (1,62;1,74) см²). Что касается ФВ, то она не различалась в группах. В литературе отмечается отрицательная корреляция между систолическим напряжением стенки и ФВ в случае АС. Это приводит к рефлекторному снижению последней из-за увеличенной постнагрузки [35], однако, это отмечено для больных только с приобретенным АС.

По показателям ЭКГ высокого разрешения значения ТСР в группах не различались. Зато по показателям ППЖ группа ХРБС с АС имела увеличение TotQRSF, что может свидетельствовать о большем количестве зон замедленного проведения возбуждения у этих исследуемых. Аналогична была ситуация и по ППП, где замедлялось проведение активации по предсердиям в группе ХРБС с АС. Также группа ХРБС с АС имела более высокие значения QTd. Проведенное сравнение показателей ЭД в группах неожиданно продемонстрировало меньшую выраженность изменений по крупным проводящим артериям, что м.б. обусловлено влиянием АС. Жесткость артерий была значимо более выражена в группе с АС.

Что касается СОАС, то группа с двумя стенозами имела меньшее число эпизодов апноэ, однако не по всем показателям достигалась статистическая значимость. Частота тяжелой и легкой формой апноэ сна также была ниже в группе ХРБС с АС. Наличие АС повлияло и на значения показателей ФВД. Снижены в группе ХРБС с АС оказались обструктивные и рестриктивные показатели: так ФЖЕЛ была меньше и ЖЕЛ тоже в группе с АС. Выявленные

различия в группах на ЭхоКГ и изменения ФВД у исследуемых сопровождались снижением дистанции теста 6-минутной ходьбы и уменьшением активности пациентов по ИД.

По данным суммарных шкал опросников SF-36, KCCQ, MHFLQ и шкалы EQ-5D отсутствовали значимые изменения между группами, хотя в целом в обеих группах было снижение качества жизни. Снижение по SF-36 более выраженное в группе ХРБС без АС, а по KCCQ, MHFLQ и шкале EQ-5D была тенденция к снижению качества жизни в группе ХРБС с АС. Аналогичная ситуация складывалась по опросникам тревоги и депрессии. Статистически значимая разница между исследуемыми с АС и без АС отсутствовала, однако в обеих группах была выявлена легкая депрессия и тревога по всем опросникам и высокие показатели тревоги по шкале ЛТ STAI.

Таким образом, у пациентов с ХРБС в случае комбинированного аортального стеноза имеются не только большие показатели гипертрофии и дилатации ЛЖ и ПЖ, но и большие значения давления на ТК, чем в группе ХРБС без АС. Разницы по SМo между группами не выявляется. В миокарде предсердий и желудочков отмечается замедление проведения возбуждения в группе ХРБС с АС. По показателям ФВД значения обструктивных и рестриктивных показателей в группе с АС были статистически значимо ниже, а вот выраженность СОАС ниже. Дополнительного влияния АС на показатели качества жизни, тревоги и депрессии не получено. Но происходит снижение активности общего тонуса ВНС и симпатического тонуса и нарастание парасимпатического. В целом, исследуемые с ХРБС с комбинированным митрально-аортальным стенозом имели и более низкий процент выживаемости – 85,7% в сравнении с исследуемыми без АС – 89,3%. При этом вероятность развития АС у пациентов с ХРБС увеличивается с возрастом.

Легочная гипертензия. Ожидаемое, в группе исследуемых с ЛГ дистанция теста 6-минутной ходьбы была меньше (311,03 (298,24;323,82) метра), чем в группе без ЛГ (356,87 (342,82;370,91) метра). Отмечалось и значимое снижение активности исследуемых с ЛГ по ИД. Вероятно, причиной снижения дистанции

теста были увеличенные линейные размеры ЛП, ПП и ПЖ в группе с ЛГ. Которые, скорее всего, развивались вследствие меньшей SMO в группе исследуемых с ЛГ (1,65 (1,60;1,69) см²) в сравнении с исследуемыми без ЛГ (1,74 (1,69;1,79) см²). По оценке данных ППЖ в группе исследуемых без ЛГ значения TotQRSF и LAS40 были значимо выше. Теоретически, у пациентов с ЛГ должно быть больше зон электрической неоднородности миокарда. Возможно, полученные данные связаны с тем, что основные изменения по ЭхоКГ были в правых отделах сердца, а разницы по полостям и гипертрофии ЛЖ в группах по всем показателям не получено. По значения ППП большие значения RTotal и RMS20 и, соответственно, замедление проведения активации по предсердиям обусловлено больше дилатацией предсердий в группе с ЛГ.

Помимо изменений в сердце у исследуемых с ЛГ за счет более выраженного МС происходили и изменения ФВД. Хотя в литературе отмечается, что если ревматический порок сердца осложнен ЛГ, то независимо от типа порока происходит статистически значимое изменение показателей спирометрии по рестриктивному типу [107]. У исследуемых с ХРБС без ЛГ значения спирометрии, ответственные за ресриктивные и обструктивные показатели, были в пределах нормы. А вот в группе ХРБС с ЛГ снижались не только рестриктивные показатели (ЖЕЛ - 80,07 (77,09;83,04) %), но и обструктивные (ФЖЕЛ - 70,42 (68,41;72,44)%, ОФВ1 - 76,83 (74,64;79,03)%). Причем последние были ниже общепринятых нормальных значений, что может быть из-за развивающегося перибронхиального отека и венозного застоя на фоне ХСН. Вероятно, процессы, приводящие к развитию обструктивных изменений в функции внешнего дыхания и процессы, способствующие развитию посткапиллярной ЛГ (активация рецепторов растяжения и дисфункция эндотелия легочных артерий), идут параллельно. Предполагается, что возможным механизмом снижения уменьшения ФЖЕЛ у пациентов с ЛГ является появление формирования так называемого «альвеолярного мертвого пространства» из-за редукции капиллярного русла вследствие уменьшения площади артериального просвета и окклюзионного поражения на уровне респираторных бронхиол [107]. Возможно, схожие

механизмы влияли и на меньшую частоту тяжелого апноэ в группе с ЛГ и большую частоту пациентов без СОАС. Значимо ниже было и количество эпизодов обструктивного апноэ в группе с ЛГ.

Неожиданно, что не было получено разницы по большинству суммарных шкал опросников качества жизни: ни для специфического для ХСН MNFLQ, ни для часто используемого в практике SF-36. Значимо хуже был только показатель суммарной шкалы KCCQ СКП (46,75 (44,23;49,26) и 51,10 (48,84;53,36) ХРБС без ЛГ) и значения ВАШ опросника EQ-5D (52,49 (50,44;54,54) ХРБС без ЛГ и 49,07 (46,83;51,30) ХРБС с ЛГ). Также не выявлено значимого вклада наличия ЛГ в тревогу и депрессию, хотя в целом у исследуемых с ХРБС в обеих группах отмечена субклинически выраженная тревога и депрессия, а по STAI выраженность тревоги была значимо выше.

Оценка эндотелиальной функции показала усиление жесткости артерий в группе с ЛГ. Хотя, возможно, это обусловлено более старшей возрастной группой в случае исследуемых с ХРБС и ЛГ. Никакой существенной разницы в системе крупных проводящих артериях также не получено, а вот выраженность изменений в мелких резистивных артериях была меньше в группе с ЛГ.

Значения ВСР в группе с ЛГ демонстрировали снижение общего тонуса ВНС и симпатического тонуса как по частотным, так и по временным показателям, что говорит о вкладе ЛГ в тяжесть состояния исследуемых. Разницы по показателям, отражающим активность ПНС не получено.

Таким образом, у пациентов с ХРБС на фоне сужения митрального отверстия до 1,65 (1,60;1,69) см² формируется ЛГ, которая связана у пациентов с ХРБС с SМo, размерами ЛП и КДР, а частота ЛГ увеличивается в возрастном. У этих же исследуемых были статистически значимо большие линейные размеры предсердий и ПЖ. Также у пациентов с ЛГ была меньшая дистанция теста 6-минутной ходьбы в пределах II ФК ХСН. Эти изменения сопровождались снижением показателей ФВД по обструктивному и рестриктивному типу. При этом изменений в качестве жизни и проявлениях тревоги и депрессии между

группами пациентов не выявлено. Наличие ЛГ снижало выживаемость пациентов с ХРБС.

Фибрилляция предсердий. Имеющаяся при ФП нерегулярность сердечного ритма и худшее заполнение ЛЖ при ФП конечно должны вносить вклад в течение ХСН [15]. В случае же приобретенных пороков, в первую очередь стенозов клапанов, сердечная гемодинамика еще больше меняется. Вероятно, поэтому исходно показатели ЭхоКГ у исследуемых с ФП имели большие линейные размеры предсердий и ПЖ, а давление на ТК было выше в сравнении с исследуемыми с СР, хотя и ФП вносит свой вклад в ремоделирование предсердий [255]. Однако, нельзя забывать, что группа с ФП была «старше» на 5,46 года. При этом изначально в группе с ФП площадь митрального стеноза была на 0,34 см² меньше, что возможно и обуславливало как развитие ФП, так и дополнительно влияло на размеры сердца и давление на клапанах. Возможно, на степень стеноза при ФП оказывала влияние и большая ЧСС у исследуемых с ФП в сравнении с группой с СР. Так как считается, что прогрессирование стеноза обусловлено асептическим воспалением за счет гемодинамического воздействия тока крови на измененные сердечные клапаны. Большая ЧСС, в дополнение к МС, влияла и на большую выраженность ХСН [45], что выражалось в снижении дистанции теста 6-минутной ходьбы на 31,11 метра у исследуемых с ФП. Интересно, что по данным ЭКГ высокого разрешения в группе с ФП отмечалось снижение QTc и RMS40, при этом прирост последнего показателя скорее всего обусловлен происходящими изменениями в миокарде как на фоне ФП, так и на фоне больших изменений сердца по данным ЭхоКГ.

Имелись изменения и в показателях спирометрии в обеих группах, в том числе ФЖЕЛ была ниже общепринятой нормы в 80%. Для группы исследуемых с ФП обструктивные и рестриктивные показатели оказались ниже, чем в группе с СР: ФЖЕЛ на 11,35 %, ОФВ1 на 11,35 %, ЖЕЛ на 22,9 %, что, вероятно, связано с большей выраженностью ХСН и перибронхиальным отеком [251].

Показатели качества жизни по неспецифическим для ХСН опросникам (KCCQ, SF-36) и специфическому MHFLQ, а также показатель одышки по ВАШ

не различались. Только значение шкалы качества жизни EQ-5D у исследуемых с СР было выше на 6,2. Возможно, отсутствие изменений связано с медленным ростом линейных размеров сердца на фоне постепенного прогрессирования митрального стеноза и не достижением его площади $1,5 \text{ см}^2$, когда уже надо ставить вопрос об оперативной коррекции порока. В литературе, наоборот, указывается на неблагоприятное влияние ФП на качество жизни с ограничением физической активности и нарушениями в психоэмоциональной сфере [48], особенно перманентной формы ФП, но у пациентов без клапанной болезни сердца. Показатель же ВАШ одышки, которая тоже оказывает влияние на качество жизни пациентов, между группами значимо не различался - 0,59 мм.

Полученные данные демонстрируют, что основной вклад наличие перманентной ФП у пациентов с ХРБС вносит в изменение показателей ЭхоКГ, выражающееся в большей дилатации полостей сердца (в сравнении с исследуемыми с СР), прогрессировании МС, а также в дистанцию теста 6-минутной ходьбы. При оценке выживаемости выявленное значимое снижение показателя у исследуемых ХРБС в группе с ФП (89,1%) в сравнении с группой с СР (93,9%).

SMo менее $1,5 \text{ см}^2$. Учитывая, что общепризнанным основанием для коррекции порока является площадь SMo менее $1,5 \text{ см}^2$, то интересным представлялось сравнение исследуемых по этому признаку. Понятно, что по показателям ЭхоКГ этих у исследуемых и левые, и правые отделы сердца по линейным размерам были больше. Хотя однозначного объяснения увеличения ЛЖ нет. По частоте регургитации на МК группы были близки, только на ТК ожидаемо большие значения были по регургитации на ТК. Естественно, что дистанция теста 6-минутной ходьбы также была меньше, как и общая двигательная активность пациентов по ИД: 40168,28 (37577,97;42758,59). Сравнение ЭКГ высокого разрешения показало по ТСР большую электрическую нестабильность миокарда у исследуемых – кандидатов на оперативную коррекцию МС. А вот по значениям QT только показатель QTp был значимо больше в группе с уменьшением SMo. Как и значения ППЖ в группах значимо не

различались, вероятно это обусловлено отсутствием увеличения очагов задержанной фрагментированной активности на фоне сужения SМo. Ожидаемо у этих же пациентов были выше показатели ППП (PTotal, RMS20) отражая повышенный риск возникновения трепетания/фибрилляции предсердий на фоне сужения митрального отверстия и растяжения ЛП и ПП. У этих же пациентов отмечалось нарушение процессов реполяризации, проявившееся более высоким значением показателя MTWAm.

Ожидаемо, выявлено худшее значение показателей качества жизни в группе с меньшей площадью SМo. Ниже были значения EQ-5D, суммарных шкал SF36 и KCCQ. При этом, что интересно по выраженности ВАШ одышки разницы не получено. Не отреагировал и специфический для ХСН опросник MNFLQ, показатели которого мало различались. Не было выявлено и никакой разницы по показателям тревоги и депрессии между группами и следует полагать, что уменьшение SМo не приводит к увеличению выраженности тревоги и депрессии. Косвенно это подтверждается в отсутствии разницы между группами шкале психического здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием по опроснику SF-36.

Интересны результаты оценки BCP. По частотным показателям значимой разницы между группами не получено. Не было различий и по активности ПНС по временному показателю rMSSD. Зато у пациентов с меньшей SМo был увеличен как общий тонус ВНС (SDNN 137,57 (126,11;149,03) мс), так и тонус СНС (SDANN 124,36 (114,49;134,23) мс). К не до конца понятным следует отнести полученные значения ЧССд и ЧССн, которые были значимо ниже у лиц с меньшей SМo. Следует ли считать это некой компенсаторной реакцией организма? Или это обусловлено проводимой терапией? Хотя разницы по частоте назначения β -а/б между группами не было.

По результатам сравнения выраженности СОАС никакой значимой разницы по частоте апноэ не получено, хотя значения шкалы Эпфорт были ниже у исследуемых с меньшей SМo. Не различались группы и по значениям показателей ЭД, хотя, следовало ожидать худших значений в группе с $SМo < 1,5 \text{ см}^2$, т.к.

выраженность ХСН у этих исследуемых была больше. По показателям ФВД выявлено значимое снижение обструктивных показателей (ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС в группе с большей площадью SМo, а разницы по ЖЕЛ не получено. Возможно, следует полагать, что развитие обструктивных изменений происходит раньше при ХСН на фоне МС, а позднее присоединяются рестриктивные изменения. Значения МВЛ, как и обструктивные показатели, значимо ниже были в группе с меньшей площадью SМo. Результаты оценки выживаемости также демонстрировали снижение дожития в группе ХРБС SМo<1,5см²- 83,3%, в сравнении с группой с SМo>1,5см² – 90,9%.

Различные группы. Поскольку долгие годы считалось, что исходом ОРЛ является формирование или недостаточности МК, или МС интересным представлялось сравнение пациентов, которым исходно выставлялся DS ХРБС: НМК и пациентами с МС. Хотя, с учетом того, что средний возраст пациентов при включении в исследование был больше 40 лет, то отсутствие МС практически исключает ХРБС, поскольку НМК после ОРЛ может наблюдаться в первые годы, но после перенесенной ОРЛ постепенно на фоне НМК формируется МС [314]. Поэтому, следует полагать, что группа с НМК имела или врожденный или дегенеративный генез НМК. Надо отметить, что при сравнении значений ЭхоКГ разницы по степени регургитации на МК между группами не было. Ожидаемо, у пациентов с МС были больше линейные размеры ЛП и ПП, а также давление на ТК. А вот объяснить значимо большие размеры ЛЖ уже сложнее. Большая степень регургитации на АК также могла быть связана с дилатацией ЛЖ, или же сама приводила к расширению ЛЖ. Выявленные различия были на фоне значимо большей дистанции теста 6-минутной ходьбы, который проходили исследуемые с НМК, а также большей общей активности этих пациентов по ИД - 49073,61±21257,11 mg*мин. Анализ ЭКГ высокого напряжения в целом демонстрировал большее замедление проведения активации по предсердиям и, соответственно, больший риск возникновения ФП в группе с МС (PTotal 123,88±1,28), что естественно с учетом сужения митрального отверстия. По остальным показателям в целом группы не различались, хотя QTd была меньше,

как и TotQRSF были ниже в группе с НМК, что вероятно, отражает меньшую нагрузку на миокард.

Сравнение показателей ЭД между группами не выявило влияния МС на значения окклюзионной пробы, поскольку разницы между показателями по мелким резистивным артериям и крупным проводящим артериям выявлено не было. Однако, исследуемые с МС имели значимо меньшую жесткость сосудистой стенки в сравнении с пациентами с недостаточностью МК. С учетом сравнимости групп интересен вопрос о возможном «протективном» влиянии МС на сосудистую жесткость, но это требует более углубленного обследования пациентов.

Интересно, что группы оказались близки по показателям качества жизни: менее выраженная одышка в группе с НМК и большие значения ВАШ-EQ-5D, а также более высокие значения качества жизни по шкалам качества жизни и ФО КССQ. Однако, значимой разницы по суммарной шкале КССQ КС, суммарным шкалам SF36, опроснику MHFLQ получено не было. С другой стороны, по опроснику EQ-5D получено статистически значимо лучшее качество жизни в группе с НМК. Что касается оценки выраженности тревожно-депрессивных расстройств, то группа больных с НМК имела большую выраженность тревоги и по значениям HADS и по STAI.

Показатели ВСР в группах оказались дискуссионными. По временным показателям в группе с НМК был выше как общий тонус ВНС (SDNN), так и активность СНС (SDANN). Аналогичная ситуация складывалась и по частотным показателям: VLF - $2878,31 \pm 223,20$ мс², LF $1385,58 \pm 127,94$ мс². Скорее всего, следует говорить о более низком общем тонусе и тонусе СНС у исследуемых с МС. При сравнении показателей СОАС хотя и отмечалась большая выраженность в группе с ХРБС, однако статистической значимости показатели не достигали. Интересно, что значимой разницы при оценке ФВД между группами не выявлено, т.е. ни по обструктивным, ни по рестриктивным показателям спирометрии, ни по МВЛ группы не различались. Что, несмотря на разницу в показателях ЭхоКГ,

может говорить о незначительной разнице по выраженности застойных явлений по малому кругу кровообращения между сравниваемыми группами.

Интересным представлялось сравнение пациентов не только с недостаточностью клапана, но и со стенозом АК, тем более, что исходно врачи вели таких пациентов с диагнозом ХРБС. Сравнение показателей тем интересней, что по дистанции теста 6-минутной ходьбы разницы между пациентами практически не было, хотя общая активность по ИД была выше при САК, почти достигая значимости ($p=0,050$). Следует отметить, что по ЭхоГК ожидаемо линейные размеры ЛЖ в группе со САК были больше, как и, естественно, показатели гипертрофии ЛЖ. А вот значения давления на ТК не различались, что может указывать на не меньший вклад в легочную гипертензию САК в сравнении с МС. При этом частоте регургитации на АК и МК групп различались, хотя показатели по степени регургитации были близкими. Поэтому интересным оказалось сравнение показателей Данные ЭКГ высокого разрешения демонстрировали отсутствие электрической нестабильности миокарда у больных со САК в сравнении с ХРБС по данным МТWA, а вот повышающие риск жизненугрожающих аритмий ППЖ по показателю TotQRSF был выше в группе со стенозом. Как и значение ТО, также отражающее электрическую нестабильность миокарда, было выше при САК.

При сравнении показателей качества жизни по SF-36 разницы между двумя группами пациентов со стенозами не было. Различия получено только по одной из шкал KCCQ ФС, с худшими значениями качества жизни при САК и по опроснику MNFLQ, который наоборот демонстрировал лучшее качество жизни при САК. По близким показателям выраженности тревоги и депрессии в группе со САК уровень тревожности был выше, а значения депрессии не различались между двумя группами. Интересным было сравнение показателей ВСП – никакой значимой разницы между группами не было. Возможно, что вклад в ВСП у стенозов клапанов одинаковый? Зато по выраженности СОАС пациенты со САК по всем показателям имели большую выраженность апноэ, хотя, что интересно, показатели шкалы Эпфорт в группах были близки. ФВД, которые

продемонстрировали большую выраженность рестриктивных и обструктивных изменений в группе со САК.

В процессе исследования из пациентов со САК выделилась группа с АС, обусловленным ВПС: ДАК. Все пациенты из этой группы исходно имели диагноз ХРБС. По значениям ЭхоКГ ситуация была схожей с пациентами со САК и изменения были обусловлены локализацией стеноза. Не было принципиальных различий по показателям ЭКГ высокого разрешения: как и в случае САК пациентов с ВПС: ДАК имели более выраженные изменения в процессах, происходящих в миокарде по ППЖ (TotQRSF - 95,00 [84,75;104,50] мс) и ТСР (ТО -1,70 [-2,70-1,40] %).

Сравнение качества жизни продемонстрировало лучшие значения в группе с ВПС: ДАК по ВАШ EQ-5D и по суммарной шкале SF36 ФКЗ, демонстрируя лучшую переносимость физических нагрузок. Но показатели суммарной шкалы SF36 ПКЗ были лучше у пациентов с ХРБС. Что совпадало с большей тревожностью по РТ и ЛТ STAI в группе с ДАК, но вот депрессия была больше выражена в группе с ХРБС: CES-D 20,48±0,39.

Как и в случае с САК, по значениям ВСП не определялось отличие тонуса ВНС между группами ни по временным, ни по частотным показателям. По показателям ФВД оказалось, что обструктивные изменения были более выраженными в группе ХРБС, а рестриктивные в группе ВПС: ДАК. С учетом того, что при АС и рестриктивные, и обструктивные показатели были ниже, а пациентов с ВПС: ДАК были моложе, можно высказать предположение, что в случае пороков (стенозов) и ХСН вначале происходят рестриктивные изменения в легких, а потом присоединяются обструктивные.

Другой группой были пациенты с НАК, которым также врачами выставлялся диагноз ХРБС. Эти больные также, как и в случае с НМК проходили большую дистанцию теста 6-минутной ходьбы и по ИД (44010,00 [35811,00;137204,00] мг*мин) были гораздо более активны, чем исследуемые с МС. При этом по ЭхоКГ разницы по регургации на АК между группами не было, а по остальным показателям в случае МС отмечались как большие линейные

размеры правых и левых отделов сердца, так и большая выраженность гипертрофии ЛЖ. Последнюю нельзя объяснить только имеющимся у пациентов МС. Сравнение значений ЭКГ высокого разрешения не выявило изменений ни по ТСР, ни по ППЖ, ни по МТWAм. Естественным, с учетом МС, было повышено значение ППП – PTotal. По QT, отражающему электрическую систолу желудочков отмечалось увеличение QTd и QTp в группе с ХРБС в сравнении с НАК. Интересными получились результаты оценки качества жизни: практически не удалось выявить разницы между группами. Можно ли говорить о равном вкладе в качество жизни НАК и ХРБС?

По показателям тревоги и депрессии значения получились разнонаправленными. Значения депрессии были более выражены у пациентов с ХРБС, а тревожные расстройства – у пациентов с НАК, достигая высоких значений и по РТ, и по ЛТ. Сравнение показателей ВСР показало снижение общего тонуса ВНС и тонуса СНС, а также более низкую активность регуляторных систем по VLF у пациентов с ХРБС. Аналогичная ситуация отмечалась и при НМК. Значит учитывая, что недостаточности клапанов считаются менее тяжелыми пороками, чем стеноз, происходящее снижение тонуса ВНС может является типичным для МС.

Сравнение показателей ФВД демонстрировало снижение обструктивных показателей в группе МС, что обусловлено сужением SMO и увеличением давления в системе легочной артерии и, как, следствие – развитие перибронхиального отека. Ожидалось, что аналогичные изменения будут и по рестриктивным показателям, но значения ЖЕЛ оказались значимо выше в группе с ХРБС. Можно предположить, что свое влияние могла оказывать разница в частоте недостаточности МК, которая уменьшала выраженность рестриктивных изменений.

Динамика. Полученная скорость прогрессирования МС было гораздо медленнее, чем в Euro Heart Survive [13], что может быть связано с меньшим периодом наблюдения за пациентами в этом исследовании, особенностями оценки SMO и ультразвуковыми аппаратами. Невыраженное увеличение ЛП и ПП, скорее

всего, связано с уменьшением SMO, как и нарастание давления на ТК. На фоне изменений на ЭхоКГ происходили и изменения ЭКГ высокого разрешения. Так по показателям TSP, изменение которых повышает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий [67], происходило значимое увеличение TS на 1,78 (-2,71;-0,84) ms/RR, возможно, связанное с изменениями в ионных каналах кардиомиоцитов [344]. Изменялись и показатели ППЖ, отражающие электрическую и анатомическую неоднородность миокарда с образованием зон нормального и замедленного проведения в миокарде [62]: значимо снижался RMS40 9,85 (5,72;13,98) мкВ и увеличивался LAS40 на -2,83 (-5,01;-0,65) мс. Значимо нарастал и показатель QTd на 4,74 (-8,06;-1,43), увеличение этого показателя ассоциируется с повышением уровня летальности, правда у пациентов с ИМ [50].

Что касается лабораторных показателей, то по большинству показателей отмечались значимые изменения, большинство из них было в рамках нормальных показателей и, скорее всего, были обусловлены возрастными изменениями. Каких-либо лабораторных данных (СРБ, СОЭ), подтверждающих активный воспалительный процесс не получено.

Единичные нуклеотидные замены. Полиморфизм ряда генов цитокинов у исследуемых с ХРБС приводил к следующим изменениям. Гомозиготы по TNF- α A308A имели наибольшие линейные размеры ЛЖ, как и исследуемые, гомозиготные по IL-17A A197A. Показатели гипертрофии ЛЖ (ТЗСЛЖ и ТМЖП) в группе гомозигот IL-17A A197A были минимальными. С другой стороны, в группе гомозигот TNF- α G308G значения размеров правых отделов сердца (ПЖ, ПП) были наибольшие, как и ТЗСЛЖ, а площадь митрального отверстия была наименьшей. Но, в отличие от гомозигот TNF- α A308A, у пациентов гомозиготных по IL-17A A197A были максимальные размеры ПЖ и ПП. У гетерозигот IL-17F A161H также наблюдалась большая дилатация желудочков сердца в сравнении с гомозиготами IL-17F H161H, у которых показатели были близки к норме.

Вероятно, большая дилатация и меньшие значения толщины миокарда ЛЖ обусловлены воспалительной активностью провоспалительных цитокинов. Поскольку имеющаяся активность цитокинов связана с возникающей при ХСН активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой системой, сопровождающейся дисфункцией эндотелия и антиоксидантным дисбалансом [96]. Предполагается, что влияние провоспалительных цитокинов на прогрессирование ХСН приводит к развитию патологического ремоделирования миокарда и сосудов, обусловленных контролем цитокинами интенсивности апоптоза [256], в том числе за счет увеличения образования свободных радикалов.

У исследуемых с полиморфизмом противовоспалительного цитокина IL-10 статистически значимой разницы по линейным размерам левых и правых отделов сердца не получено. За исключением размеров ПП, ТМЖП и ТЗСЛЖ, которые были минимальными у гомозигот IL-10 A1082A. При этом у исследуемых были статистически значимые различия по SМo: минимальная у гетерозигот и промежуточные значения у гомозигот IL-10 A1082A. С другой стороны, SМo у гетерозигот по TNF-α G308A была статистически значимо наибольшая. Известно, что дилатация полостей сердца, напряжение его стенок и диастолическая дисфункция, сопровождающие ХРБС, приводят к активации основных источников цитокинов (кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры, иммунокомпетентных клеток) [96]. Вероятно, именно по этой причине, несмотря на разный диаметр митрального отверстия, в группах исследуемых с полиморфизмом IL-10 не получено разницы по линейным размерам полостей. Однако, гомозиготность IL-10 G1082G сопровождалась максимальными значениями ТМЖП, ТЗСЛЖ на фоне наибольшей SМo.

Возможно, избыточная противовоспалительная активность IL-10 при G1082A и A1082A приводит к более быстрому сужению SМo, а более высокая активность TNF-α при G308A и A308A, наоборот, замедляет процессы стенозирования митрального отверстия. Поскольку, при ХРБС прогрессирование митрального стеноза на измененных после острой ревматической лихорадки

створках, происходит за счет повреждения током крови створок измененного клапана и имеющемся на этом фоне асептическом воспалении.

Интересными были результаты сравнения групп по результатам спирометрии: наибольшая выраженность обструктивных изменений была в группе гомозигот провоспалительного цитокина TNF- α A308A, а у гомозигот IL-10 A1082A были наилучшие показатели спирометрии. Обратная ситуация по обструктивным показателям была в группах гетерозигот: более низкие показатели в группе противовоспалительного цитокина IL-10 G1082A и наибольшие при TNF- α G308A. Вероятно, свою роль играла активность цитокинов, увеличивающаяся при гетерозиготности. Для групп пациентов по полиморфизму IL-17A G197A разницы в значениях ФВД не получено. В групп A161H IL-17F обструктивные показатели были в пределах нормальных значений, отличаясь от значения H161H, что, вероятно, связано с активностью цитокинов.

Анализ ЭД демонстрировал наибольшую сосудистую жесткость при гомозиготности TNF- α A308A и наибольшие изменения в системе крупных проводящих артерий, аналогичной была ситуация и по IL-10 A1082A. У гомозигот IL-17A A197A были наилучшие значения эндотелиальной функции в системе резистивных артерий, а по индексу жесткости сосудистой стенки в этой группе показатели были наихудшие, как и по значению сдвига фаз между каналами, что может быть связано с уровнем IL-17A, но требует подтверждения определением концентрации цитокина. С другой стороны, у гетерозигот IL-17F A161H значения сосудистой жесткости и изменения в крупных проводящих артериях были менее выражены, чем у гомозигот H161H, хотя по мелким резистивным артериям в этой группе показатель был статистически значимо выше. Возможно, IL-17A и IL-17F оказывают разнонаправленное действие на сосудистую стенку.

Таким образом, гомозиготность по провоспалительным цитокинам TNF- α A308A и IL-17A A197A у пациентов с ХРБС возможно приводит к наибольшим линейным размерам ЛЖ, а гомозиготность по TNF- α G308G к максимальным размерам правых отделов сердца и ЛП на фоне минимальных размеров SMo.

Полиморфизм противовоспалительного цитокина IL-10 не влияет на линейные размеры сердца исследуемых с ХРБС, однако гомозиготность по IL-10 G1082G сопровождается наибольшей гипертрофии миокарда и максимальным размерам SМo. Изменения по спирометрии в основном касались обструктивных показателей, снижаясь при TNF- α A308A и повышаясь в случае IL-10 A1082A и IL-17F A161H.

Близко к вопросам полиморфизма цитокинов лежит вопрос единичных нуклеотидных замен TLR, поскольку рецепторы «запускают» цитокиновый ответ. Учитывая то, что и инфаркт миокарда, и острое нарушение мозгового кровообращения сопровождаются выбросом цитокинов, возможно и при ХСН, обусловленной ХРБС, есть влияние полиморфизма TLR через цитокины. Так данные ЭхоКГ в группе гетерозигот Arg753Gln демонстрировали большие значения ЛП и ПЖ. Сравнение значений ФВД выявило разница по обструктивным показателям, с нормальными значениями ФЖЭЛ и ОФВ1, и значимо низкими в группе Arg753Arg. Изучение ЭД показывало меньшую сосудистую жесткость в группе гетерозигот Arg753Gln, как и значимо меньшие изменения в крупных проводящих артериях. Все вышеперечисленные изменения, вероятно, обусловлены контролирующим влиянием толл-рецепторов на цитокины, но это требует проведения дальнейших исследований с оценкой уровня цитокинов крови.

Единичные нуклеотидные замены в ангиотензиновой системе у исследуемых с ХРБС, например, гетерозиготность Thr174Met приводит к большей дилатации левых отделов сердца (ЛП; КДР; КСР). Промежуточные показатели размеров полостей получены в группе гомозигот Thr174Thr и в этой же группе исследуемые имели статистически значимо большую толщину миокарда ЛЖ. Гомозиготные по Thr174Thr исследуемые также имели большие линейные размеры правых отделов сердца (ПП; ПЖ) и минимальную площадь митрального отверстия SМo - 1,63 (1,51;1,75) см², хотя показатели SМo значимо не различались с другими группами. В этой же группе отмечались изменения в системе крупных проводящих артерий и максимальный индекс жесткости

сосудистой стенки (индекс аугментации: 13,60 (11,72; 15,49) %). Вероятно, вышеперечисленные изменения происходили на фоне более высокой активности ангиотензина II в группе гетерозигот [63], хотя, возможно влияние на результат этнической принадлежности исследуемых, поскольку от нее зависит уровень ангиотензиногена при полиморфизме Thr174Met [146].

Для гомозигот Thr235Thr были характерны минимальные показатели, отражающие гипертрофию ЛЖ (ТМЖП и ТЗСЛЖ) и максимальные ЛЖ (клинически незначимо) КДР и КСР. У этих же исследуемых по ЭД были более выражены изменения в системе как мелких резистивных артерий, так и в крупных проводящих артериях. А у гомозигот Met235Met отмечалась большая сосудистая жесткость по индексу аугментации и линейные размеры ЛП и ПЖ. Возможно, получившиеся изменения с минимальной выраженностью гипертрофии, максимальной дилатацией полостей, ЭД могут быть обусловлены действием на AT₂ и AT₄ рецепторы, которые угнетают рост кардиомиоцитов и снижают пролиферацию на фоне более высокого уровня ангиотензина II, в т.ч. характерного для гетерозигот по M235T [134].

Значимой разницы по большинству показателей эхокардиографии у исследуемых с полиморфизмом A1166A не было. Хотя в группе A1166C и C1166C активность ангиотензиногена II должна быть наибольшей, как и активность рецепторов [5, 133]. Возможно, поэтому в группе гетерозигот были максимальные значения ТЗСЛЖ и ТМЖП, а у гомозигот A1166A выраженность гипертрофии была минимальной. Значимой разницы по S_{Mo} между группами не было, хотя минимальное значение было у гетерозигот A1166C - 1,58 (1,39;1,78) см². Вероятно, активностью рецепторов и ангиотензиногена II, в группах A1166C и C1166C можно объяснить максимальные изменения в крупных проводящих артериях и минимальные в мелких резистивных артериолах.

Мутации в кодоне 235 и 174 не оказали влияния на дистанцию теста 6-минутной ходьбы. Статистически значимая разница в дистанции теста 6-минутной ходьбы получены только для гена, кодирующего ангиотензиновые

рецепторы 1-го типа с минимальными показателями дистанции в группе гетерозигот A1166C и максимальной дистанцией у гомозигот C1166C.

По ЭД меньшие значения сосудистой жесткости были характерны для гомозигот Thr235Thr и Met174Met, что может быть обусловлено высокой активностью ангиотензина II у таких пациентов, а для гомозигот C1166C жесткость была наибольшей, вероятно из-за высокой активности рецепторов. Наибольшее влияние на крупные проводящим артерии оказывала нуклеотидная замена C1166C и Thr235Thr, а по мелким резистивным артериям - Thr235Thr. Для уточнения полученных данных необходимо планирование исследования с большим числом пациентов и изучение уровня ангиотензина крови у больных с ХРБС.

Сравнение результатов по ФВД в группах демонстрировало более высокие значения ЖЕЛ у гомозигот Thr235Thr и Met174Met, для которых характерна более высокая активность ангиотензина в сравнении с гомозиготоами Thr174Thr и Met235Met. Аналогичной была ситуация по ЖЕЛ у гомозигот C1166C, которые имеют большую активность рецепторов и ангиотензиногена II в отличие от гомозигот A1166A. Гетерозиготы A1166C демонстрировали статистически значимо низкие обструктивные показатели.

Таким образом, у пациентов с ХРБС гетерозиготность по Thr174Met возможно приводит к дилатации левых камер сердца, а у гомозиготность по Thr174Thr к дилатации правых отделов и гипертрофии левого желудочка. Для гетерозигот по Met235Thr, наоборот, были характерны минимальные размеры ЛП и ПЖ. Полиморфизм гена A1166C, кодирующего рецептора ангиотензина 1-го типа, практически не влиял на показатели ЭхоКГ у исследуемых с ХРБС.

При полиморфизме ADRB1 замена глицина на серин, которая вызывает большую экспрессию гена [277] приводила у гомозигот Ser49Ser с ХРБС к дилатации левых камер сердца и ПЖ, гипертрофии ЛЖ. Аналогичной по расширению полостей сердца была ситуация у гетерозигот Gly49Ser, но с промежуточными значениями по гипертрофии ЛЖ. Влияния полиморфизма на SMO не выявлено и можно предположить, что выше перечисленные изменения у

пациентов с ХРБС связаны с полиморфизмом Gly49Ser, а не с площадью левого AV отверстия.

В случае замены глицина на аргинин, приводящей к высокой активности β 1-адренорецепторов в ответ на контакт с агонистами [270], гомозигот Arg389Arg также развивалась дилатация левых отделов сердца и ПП и дилатация ЛЖ у гетерозигот Gly389Arg. А вот значения гипертрофии ЛЖ, в отличие от исследуемых с полиморфизмом Gly49Ser, были наибольшими у гомозигот Gly389Gly. Возможно, на показатели гипертрофии влияет расположение полиморфных маркеров: Gly389Arg во внутриклеточной части рецептора, а Gly49Ser во внеклеточной [87]. По площади митрального отверстия между группами исследуемых с полиморфизмом Gly389Arg статистически значимой разницы не получено, как и при полиморфизме Gly49Ser. И аналогично, можно предположить отсутствие вклада SMO в размеры сердца и влияние на них полиморфизма Gly389Arg. Поскольку β 1-адренорецепторы связаны с ЧСС логичным было сравнение групп по показателям ВСП и ЭКГ высокого разрешения. Возможно высокой активностью рецепторов при Gly49Ser и Ser49Ser объясняется снижение активности по временным показателям общего тонуса ВНС, а также симпатического и парасимпатического отдела. Аналогичной была ситуация и по частотным показателям. А ЧСС, естественно, как дневная, так и ночная была максимальной в группе гомозигот Ser49Ser. Исследуемых гомозигот Ser49Ser отличало и высокие показатели TSP, в т.ч. статистически значимо TS. Вероятно, за счет активности рецепторов были наибольшими значения PTotal в группах Gly49Ser и Ser49Ser, отражающих ускоренное проведение активации по предсердиям.

Что касается изменений эндотелиальной функции, то помимо ХСН, развивающейся при ХРБС, необходимо учитывать расположение β 1-адренорецепторов в юктагломерулярном аппарате почек и, соответственно, влияние на уровень ренина. Так гомозиготность Ser49Ser приводила с одной стороны к невысоким значениям жесткости сосудистой стенки (5,83 (4,07-7,60) %) и минимальным показателям возраста сосудистой стенки (53,67 (51,22-56,11)

года), а с другой, у этих исследуемых значения, отражающие функцию мелких резистивных артерий, были наихудшие (1,30 (1,16-1,44)). Это может быть связано с отмечаемым в литературе более высоким риском сердечно-сосудистых событий у лиц с полиморфизмом ADRB1 [128, 356]. У исследуемых с полиморфизмом Gly389Arg, наоборот, влияния на мелкие резистивные артерии полиморфизма не выявлено, зато гомозиготы по Arg389Arg имели наихудшие показатели эндотелиальной функции в системе крупных артерий по показателю сдвига фаз между каналами, что может быть связано с разным ответом на получаемые пациентами β -адреноблокаторы [270]. И у гомозигот Arg389Arg, в отличие от группы Ser49Ser, была наибольшая выраженность жесткости артерий и возраст сосудистой стенки в сравнении с гомозиготами Gly389Gly. Вероятно, изменения обусловлены тем, что активность рецепторов в ответ на норадреналин и адреналин в этих группах исследуемых (с заменой глицина на аргинин), выше, чем в случае Gly389Gly.

Несмотря на отсутствие рецепторов β_1 в легких, с учетом их роли в течение ХСН, работы β -адреноблокаторов и их наличие в юкстагломерулярном, важным было сравнить изменения ФВД в группах в зависимости от единичных нуклеотидных замен, поскольку спирометрия может отражать изменения, сопровождающие ХНС. И если для Gly49Ser изменений не выявлено, то для Gly389Arg и рестриктивные и обструктивные значения спирометрии были максимально низкие в группе с высокой активностью β -рецепторов - Arg389Arg.

Таким образом, полиморфизм генов β_1 -адренорецепторов с заменой глицина на аргинин (Gly389Arg) и глицина на серин (Gly49Ser) у исследуемых с ХРБС приводит к дилатации левых отделов сердца. Влияние на гипертрофию ЛЖ, сосудистую жесткость и ЭД разнонаправленное. Показатели гипертрофии ЛЖ у исследуемых гомозигот Gly49Gly были минимальны, а в группе гомозигот Arg389Arg, наоборот, максимальны. Интересно, что для гомозигот Arg389Arg значения ФВД по рестриктивным и обструктивным показателям были минимальны, а учитывая отсутствие рецепторов этого типа в легких, вероятно, изменения спирометрии обусловлены изменениями на ЭХОКГ.

Учитывая, что цитохром P450 играет важную роль в метаболизме многих лекарственных препаратов в случае сравнимой частоты назначения препаратов и сопутствующей патологии, можно предполагать, что полученные изменения в показателях связаны с единичными нуклеотидными заменами в CYP3A4. Так в случае гомозиготности G392G значения размеров полостей левого и правого желудочка, показатели гипертрофии ЛЖ были минимальными, как и показатели регургитации на клапанах (МК и АК). При этом активность фермента у гетерозигот A392G и гомозигот G392G должна быть выше. С учетом одинаковой частоты применения основных препаратов для лечения ХСН, можно предполагать, что стандартная терапия в ряде случаев может негативно влиять на данные ЭхоКГ у исследуемых с ХРБС, а большая активность фермента в группе G392G снижала активность действия лекарственной терапии, необходимости в которой, вероятно не было. Поскольку значимой разницы по SMO, которая должна влиять по значения ЭхоКГ, между группами не было, а показатели SMO в группе G392G были меньшими. С другой стороны, объяснением дилатации левых и правых полостей сердца и большей выраженности гипертрофии ЛЖ может быть значимо большая из-за статистически значимой выраженности степени регургитации на АК и ТК (недостаточности АК и ТК). Это служит более логичным объяснением того, что увеличенные показатели были близки в группах A392A и A392G. То есть в случае единичных нуклеотидных замен CYP3A4 A392G нельзя исключить влияния полиморфизма на размеры полостей сердца или на степень недостаточности клапанов.

Несколько иной ситуация была в сосудистом русле. Гомозиготы A392A имели лучшие показатели сосудистой жесткости в системе крупных проводящих артерий в сравнении с группами A392G и G392G. Т.е. возможно, из-за большей активности P450 в двух последних группах не было «протективного» действия препаратов на сосудистую стенку. Разницы по данным окклюзионной пробы в мелких резистивных артериях не было.

По основным показателям ФВД никаких изменений не получено. Сравнение между группами проводилось по причине ожидаемых изменений на спирометрии, связанных с ХСН.

Синдром обструктивного апноэ сна. Изучение СОАС в целом у исследуемых с ХРБС показало преобладание легкой степени СОАС – 52,5% (практически половина пациентов), а у 16,3% СОАС не был выявлен. По данным литературы частота СОАС у пациентов с ХСН без клапанной патологии составляет 10-11% [91], а с сопутствующей ФП - 22% [91]. При этом пациенты исходно относились ко II ФК ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы. Для исследуемых с СОАС оказались характерны дилатация ЛЖ и гипертрофия его стенок, но без описываемых в литературе изменений предсердий [244]. Так разница между минимальными значениями у исследуемых без СОАС и с СОАС III составила для КДР - 0,86 см, для КСР – 0,56 см, для ТМЖП – 0,41 см, для ТЗСЛЖ – 0,34 см. Возможно, свое влияние оказывал мозговой натрийуретический пептид, уровень которого возрастает у пациентов с СОАС из-за растяжения кардиомиоцитов, но его уровень в работе не оценивался.

Неожиданными были выявленные изменения в показателях ФВД, особенно по значениям обструкции, поскольку в литературе упоминается об отсутствии изменений на спирометрии у пациентов с СОАС, не имеющих легочного заболевания [253]. Минимальные значения были в группе без СОАС, а максимальные в группе СОАС II. При этом показатели спирометрии в группе с СОАС II были нормальными. Поскольку пациенты с ХОБЛ и БА в исследование не включались, то возможным объяснением снижения показателей функции внешнего дыхания могла бы служить ХСН. Известно, что по мере прогрессирования ХСН в легких прогрессируют как обструктивные, так и рестриктивные изменения. Однако, в группе исследуемых без СОАС была максимально высокая дистанция теста 6-минутной ходьбы, минимальные значения линейных размеров ЛЖ и наименьшая выраженность гипертрофии ЛЖ. Значение одышки по ВАШ, которая является частым симптомом ХСН, в группе без СОАС было минимальным. Возможно, сопровождающая СОАС ночная

гипоксия приводит к «включению» неких компенсаторных механизмов в легочной ткани и наличие СОАС служит «защитой» от прогрессирующих изменений в легких, но этот вопрос требует отдельного изучения.

А вот влияние СОАС на качество жизни исследуемых с ХРБС было ожидаемым [40]. Наихудшие показатели по суммарным шкалам различных опросников были в основном в группе с СОАС III: SF-36 ФКЗ, KCCQ ФС и MNFLQ. Однако, для последнего опросника, специфичного для ХСН, значения были статистически незначимы. По вкладу СОАС в выраженность тревоги и депрессии, близких к показателям качества жизни, выявлено повышения уровня тревожности во всех группах и с СОАС и без СОАС. При этом значения опросников STAI и HADS в исследуемых группах значимо не различались. С другой стороны, у пациентов без СОАС показатели депрессии опросников HADS и CES-D имели нормальные значения и статистически значимо увеличивались до «легкой депрессии» для всех пациентов с СОАС.

При выполнении повторной оценки СОАС в динамике у исследуемых с ХРБС отмечено нарастание как эпизодов обструктивного апноэ, так и центрального, а также количества эпизодов аноэ/гипопноэ с десатурацией и с храпом. Статистическая значимость получена для количества эпизодов обструктивного апноэ и апноэ с десатурацией; прирост для обструктивного апноэ составил 14,60 эпизода. Значимой динамики по шкале Эпфорт не получено.

Высокая частота ФП у исследуемых с СОАС I-II объясняется, как большей тяжестью ХСН (меньшая дистанция теста 6-минутной ходьбы), так и большими размерами полостей сердца. Возможно, с выраженностью ХСН и дилатацией полостей у исследуемых без СОАС и СОАС III связаны изменения ППЖ, ППП и MTWAm.

И если по данным ультразвукового исследования сердца меньшая SMo, увеличение ЛП и ПЖ взаимосвязаны и обуславливают более высокий ФК ХСН, а наличие у исследуемых СОАС приводит к увеличению ПП и статистически незначимому росту давления на ТК. То не до конца понятным остается полученная взаимосвязь между снижением результатов теста 6-минутной ходьбы,

площади митрального отверстия и уменьшением числа эпизодов апноэ/гипопноэ. Поскольку в теории усугубление ХСН должно приводить к прогрессированию СОАС. Для уточнения этого вопроса необходимы данные по длительному динамическому наблюдению за пациентами с ХРБС с оценкой изменения СОАС. Пока можно предположить, что использование возвышенного положения головного конца у исследуемых с более тяжелой ХСН (III ФК) приводило к уменьшению отека тканей шеи и, как результат, уменьшало выраженность СОАС.

Таким образом, для пациентов с ХСН, обусловленной ХРБС, характерна высокая распространенность СОАС II-III до 31,3%. СОАС у пациентов с ХРБС сопровождается дилатацией и гипертрофией левого желудочка, снижением качества жизни и депрессией. За десятилетний период наблюдения у больных с ХРБС происходит статистически значимое увеличение числа эпизодов обструктивного апноэ на 14,60.

Функция внешнего дыхания. Оценка спирометрии демонстрировала, что снижение показателей ФВД у исследуемых с ХРБС происходит на фоне медленного прогрессирования ХСН - снижения дистанции теста 6 минутной ходьбы, дилатации полостей сердца и прироста ВАШ одышки. Вероятно, как следствие прогрессирования МС, происходят и изменения в легочных сосудах и паренхиме с развитием легочной гипертензии, что и приводит к достоверной динамике в показателях спирометрии.

Важно отметить, что отмечается снижение как показателей, отражающих обструктивные изменения, так и показателей, ответственных за рестриктивные нарушения. Выявляемые при спирометрии рестриктивные нарушения вентиляции обусловлены влиянием изменений в работе сердечной мышцы на процессы, которые снижают растяжимость легких. Это, в свою очередь, вызывает ограничение наполнения легких воздухом. Вероятно, поэтому для исследуемых с III и IV ФК ХСН рестриктивные показатели функции внешнего дыхания оказались более низкими в сравнении с I и II ФК ХСН. Но снижение отмечено и по обструктивным показателям, причем уменьшение ФЖЕЛ и ОФВ1 происходит у пациентов, не имеющих БА и ХОБЛ.

Свой вклад в различия между показателями спирометрии у пациентов с ХРБС вносит и наличие ФП: для пациентов с ФП оказались характерны более низкие показатели ОФВ₁ (на 15,46% меньше, чем при синусовом ритме) и ФЖЕЛ (на 11,94 % ниже, чем при СР), как и рестриктивные изменения – ЖЕЛ меньше на 22,9%. При этом показатели ФВД коррелируют с дистанцией теста 6 минутной ходьбы.

Через 10 лет наблюдения у исследуемых на фоне прогрессирования ХСН происходило снижение и рестриктивных показателей спирометрии: ЖЕЛ на 9,72%, ЕВ на 21,70%, РОвд на 5,78%. И снижение обструктивных показателей: ФЖЕЛ на 6,22%, ПОС на 6,57%, ОФВ₁ на 6,50%, а также МВЛ. Уменьшение последних, вероятно, связано с развивающимся на фоне ХСН перибронхиальным отеком. Изменения при спирометрии хорошо коррелировали с показателями эхокардиографии, особенно с изменениями в правых отделах сердца и, приводящими к ним, прогрессирующим митральным стенозом и увеличением полости левого предсердия. Получается, что изменения в показателях спирометрии у пациентов с ХРБС отличаются в зависимости от ФК ХСН, локализации водителя ритма, а также снижаются в динамике на протяжении десятилетнего наблюдения. При этом носят как обструктивный, так и рестриктивный характер.

Таким образом, у пациентов с ХРБС при длительном наблюдении на фоне постепенного прогрессирования ХСН в виде снижения дистанции теста 6-минутной ходьбы, уменьшения S_{Mo} и увеличения ЛП происходит снижение показателей функции внешнего дыхания как по обструктивному, так и по рестриктивному типу. При этом полученные показатели спирометрии – ЖЕЛ, ЕВ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ значимо снижаются при более высоком ФК ХСН и более выражены в случае наличия ФП. ФЖЕЛ, и ОФВ₁ имеют высокие показатели корреляции с показателями гипертрофии ЛЖ, а показатели ПОС с линейными размерами ПП и ПЖ.

Эндотелиальная дисфункция и атеросклероз у пациентов с ХРБС. Наличие ЭД и дислипидемии, является предикторами атеросклероза. Показатели

индекса окклюзии по амплитуде были снижены у всех пациентов с ХРБС, однако, минимальные значения функции эндотелия в мелких резистивных артериях и артериолах были в группе исследуемых с I ФК ХСН, а максимальные со II ФК ХСН. Хотя пациенты с I ФК были «моложе» по возрасту сосудистой стенки исследуемых со II ФК. По системе крупных проводящих артерий складывалась обратная ситуация: наиболее выраженные изменения были у исследуемых со IV ФК ХСН, а наименьшие у пациентов с III ФК ХСН, хотя статистически значимой разницы между группами не получено. В литературе отмечается [46], что у пациентов с ХСН, обусловленной перенесенным инфарктом миокарда разницы по ЭД между пациентами с разными ФК ХСН нет. Зато в случае ХСН, обусловленной приобретенным пороком сердца, разница получена, что, вероятно, связано с генезом ХСН и скоростью ее прогрессирования.

Индекс аугментации у исследуемых с ХРБС показывал высокую ригидность (жесткость) сосудистой стенки и имел тенденцию к снижению от группы с I ФК к группе с III-IV ФК ХСН, однако, разница между показателями была статистически незначима. Как и увеличение значений возраста сосудистой стенки при II. И если в норме увеличение сосудистой жёсткости наблюдается у пожилых людей и отражает естественные процессы старения сосудистой системы, то у пациентов с ХРБС динамики индекса аугментации не получено, он даже статистически незначимо снижался. Снижение показателя возраста сосудистой стенки у исследуемых с ХРБС возможно связано с ухудшением заполнения левого желудочка на фоне МС.

В динамике же за 5 лет у исследуемых с ХРБС не получено никакой статистически значимой положительной или отрицательной динамики по контурному анализу (индекс аугментации снижался с $15,84 \pm 10,94$ % до $13,92 \pm 11,21$ %) или по окклюзионной пробе (снижение индекса окклюзии с $11,53 \pm 0,71$ до $1,47 \pm 0,51$ и увеличение сдвига фаз с $-6,64 \pm 10,94$ мс до $-5,13 \pm 12,74$ мс). Т.е. на протяжении пятилетнего периода состояние функции эндотелия и в системе микроциркуляции и в крупных артериях было стабильным. Возможно, свой вклад вносила и отсутствующая динамика в показателях липидного спектра,

что отличает исследуемых с ХСН, обусловленной приобретенным пороком, от пациентов с ХСН атеросклеротического генеза, у которых эндотелиальная функция не только ухудшается, но и является независимым фактором риска смерти и госпитализации даже при наблюдении длительностью менее 4 лет [183]. Возможно, требуется более длительный период наблюдения.

Наличия у исследуемых с ХРБС комбинированного митрально-аортального стеноза не оказывало влияния на показатели эндотелиальной функции в системе мелких резистивных артерий. Но группа ХРБС с АС имела меньшие изменений ЭД по крупным проводящим артериям, что, вероятно, обусловлено, особенностью гемодинамики при стенозе двух клапанов. Возможно, этим же обусловлена большая жесткость сосудистой стенки в группе ХРБС без АС. А вот при ФП отмечалось худшее состояние мелких резистивных артерий и артериол в сравнении с исследуемыми с синусовым ритмом (снижение индекса окклюзии по амплитуде на 0,59), как и больший возраст сосудистой стенки. Интересно, что выраженность МС не оказывала влияния на показатели ЭД.

Однако, высокая частота встречаемости атеросклероза артерий, в первую очередь у пациентов с САК, не может быть объяснена только показателями липидного обмена и ЭД. Вероятно, и здесь свой вклад вносит локализация клапанного стеноза и развивающаяся ХСН. И хотя в литературе доказывается высокая степень взаимосвязи между каротидным, коронарным атеросклерозом и АС [264, 143, 289], механизм происходящих в клапане и в сосудистой стенке процессов различается. И если частота коронарного атеросклероза для исследуемых с ХРБС (33,3%) и АС (52,5%) отказалась сопоставимой с описанной в литературе [190]. То частота каротидного атеросклероза у пациентов с ХРБС (слева - 72,3 %, справа - 68,08%) и АС (слева - 93,2 %, справа - 90,9%) была значительно выше данных других исследований [264, 143]. Такие высокие показатели ставят вопрос о необходимости выполнения УЗИ сонных артерий больным с приобретенными пороками сердца, особенно перед плановыми инвазивными вмешательствами.

То есть, при наличии ХРБС или САК имеет место ЭД. Также для пациентов с ХРБС и САК характерна значительная распространенность атеросклероза сонных артерий, более выраженная, чем в популяции. Частота же коронарного атеросклероза у пациентов с ХРБС незначительна в сравнении с пациентами с аортальным стенозом. У пациентов с ХРБС имеются нарушения эндотелиальной функции как по крупным проводящим артериям, так и по системе мелких резистивных артерий и артериол. Имеющиеся изменения в системе микроциркуляции более выражены у исследуемых при I ФК ХСН и у исследуемых с ФП. В то время как в случае II ФК ХСН нарушения в системе мелких резистивных артерий меньше. На протяжении пятилетнего периода наблюдения не отмечено изменений в функции эндотелия и прогрессирования атеросклероза сонных артерий, хотя значимо нарастали показатели толщины интима/медиа. А учитывая данные по высокой распространенности атеросклероза и ЭД следует рекомендовать проведение обследования пациентов с приобретенными пороками перед оперативными вмешательствами для снижения риска возможных кардиоваскулярных осложнений.

Вегетативная нервная система. Изучение ВСР, в т.ч. проведение сравнения исследуемых с ХРБС, САК, НМК по временным показателям ВСР показывает более низкий как общий тонус ВНС, так и тонус СНС в группе ХРБС. Аналогичная ситуация была и по частотным показателям ВСР: наиболее низкие значения тонуса СНС, ПНС и VLF отмечались в группе ХРБС. Наибольшие показатели ВСР были в группе исследуемых с НМК, промежуточные в группе с АС. Поскольку недостаточность клапанов, как правило, длительно протекает бессимптомно, у пациентов поздно наступает декомпенсация, то понятно, почему значения ВСР, отражающие напряжение регуляторных систем, были наилучшими в группе с НМК. Снижение значений показателей variability в случае САК описано в литературе у больных с асимптомным САК и даже указывается на связь сниженных показателей со смертностью [210]. Но оказывает ли дополнительное влияние на значения ВСР комбинация МС и АС? Оказалось, что по показателям временной области ВСР в группе ХРБС с АС было значимое снижение общего и

симпатического тонуса ВНС, а тонус парасимпатической системы, наоборот, был повышен. Тонус ПНС значимо увеличивался и по частотным показателям. Возможно, что увеличение тонуса ПНС является компенсаторной реакцией на большую нагрузку, которой подвергается сердечная мышца из-за двух стенозов. Вероятно, в случае стенозов двух клапанов происходит активация ПНС, как компенсаторная реакция на гемодинамические изменения в сердце. Зато линейный регрессионный анализ показал связь основных показателей временной и спектральной области ВСР с SМo.

В динамике значения ВСР у исследуемых с ХРБС снижались и по временной области и по спектральным показателям, однако по показателям ВСР во временной области статистически значимого снижения не получено. Возможно, это связано с медленным прогрессированием ХСН и постепенным изменением нейрогуморальной активации, а возможно, не следует ожидать значительных изменений общего тонуса ВНС и СНС в случае ХРБС. Поскольку компенсаторная активация СНС при ХСН связана с нарушением насосной функции сердца и снижением ФВ [3], которые обычно отсутствуют при ХРБС. По частотной области ВСР в группе с ХРБС значимо снижались: сверхнизкочастотный сосудисто-двигательный (или васкулярного диапазона) VLF, отражающий действие центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции [3] и высокочастотный (дыхательный) диапазон HF, отражающий активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. Вероятно, снижение этих показателей ВСР, связано не только с постепенным прогрессированием ХСН [129], но и возможным истощением регуляторных механизмов ВНС на фоне митрального стеноза с уменьшением тонуса ПНС. Возможно, для уточнения возникающих вопросов, возможно, требуется более длительный период наблюдения за пациентами с ХРБС.

Считается, что между тяжестью ХСН и ВСР есть выраженная взаимосвязь: у пациентов с I-II ФК ХСН отмечается умеренное снижение общей ВСР, связанное с угнетением ПНС и повышением активности СНС [3]. При III-IV ФК

ХСН уже выраженное снижение общей ВСР на фоне развития вегетативной денервации сердца. Последнее приводит к значительному уменьшению всех показателей ВСР и нормализацией вагосимпатического баланса [3]. Но это справедливо в первую очередь для пациентов с ХСН, обусловленной коронарной болезнью сердца, кардиомиопатиями, артериальной гипертензией. У больных с ХРБС оценка частотных и спектральных показателей ВСР показывала значительное нарастание тонуса ПНС в группе с III ФК ХСН. Минимальные значения показателей общей ВСР, симпатического и парасимпатического тонуса отмечались у пациентов со II ФК ХСН, что отличает исследуемых с ХРБС от пациентов с ХСН, обусловленной коронарной болезнью сердца и артериальной гипертензией.

Спустя 10 лет ситуация оказалась неоднозначной. Значения, ответственные за тонус ПНС значимо не различались между группами с разными ФК ХСН, в отличие от исходной оценки. А вот временные показатели, отражающие тонус СНС и общий тонус ВНС значимо снижались у пациентов с III ФК ХСН, в сравнении с I ФК. Возможно, у исследуемых с ХРБС на фоне постепенного прогрессирования ХСН за счет уменьшения SMO происходит уменьшение активности СНИ и снижение общего тонуса ВНС. В целом, временные показатели ВСР в группах с различными ФК были ниже через 10 лет, в том числе у исследуемых с III ФК ХСН. Так интегральный показатель ВСР - SDNN статистически значимо снижался до $104,22 \pm 33,59$ мс. Максимальная активность парасимпатической системы по HF также была в группе с III ФК ($286,44 \pm 171,09$ мс²), но различия с другими ФК ХСН были статистически незначимы. А вот значения низкочастотного (вегетативного) диапазона LF, отражающего активность симпатических центров продолговатого мозга (в большей степени за счет верхнего грудного симпатического ганглия) через 10 лет, оставались максимальными у исследуемых с III ФК, однако, не достигая статистической значимости. Имело место снижение показателей VLF по всем ФК ХСН и показателей LF у исследуемых с I - III ФК. М.б. происходит некое «истощение»

при III ФК ХСН «вазкулярного диапазона», проявляющееся уменьшением VLF и низкочастотного дыхательного диапазона LF?

Таким образом, у исследуемых с ХРБС имеет место снижение общего тонуса ВНС в сравнении с пациентами с НМК и АС. Минимальные значения общего тонуса ВНС и СНС были у исследуемых со II ФК ХСН, в то время как активность ПНС максимально нарастала к III ФК ХСН. Через 10 лет наблюдения отмечалось снижение как временных, так и частотных показателей ВСР, но статистически значимые изменения получены только для SDANN и SDNN.

Вегетативная нейропатия. В группе исследуемых с патологическим значением вегетативных тестов АОП (АДс), КИН (АДд), показывающих снижение реактивности симпатического отдела ВНС, на ЭхоКГ выявляются наибольшие значения КДР и КСР и минимальные ЛП ($4,24 \pm 0,13$ см). Поскольку между группами статистически значимой разницы по площади SMo не получено, но в случае патологического значения теста АОП (АДс) ($SMo 1,9 \pm 0,18$ см²) и КИН (АДд) ($SMo 1,74 \pm 0,09$ см²) площадь была максимальной, то можно обсуждать связь дилатации полостей со снижением реактивности СНС.

Выполненные вегетативные тесты, оценивающие парасимпатический отдел ВНС продемонстрировали тенденцию к дилатации ЛЖ (К. ГД: КДР $5,58 \pm 0,07$ см, КСР $3,64 \pm 0,06$ см; К. 30:15: КДР $5,60 \pm 0,08$ см, КСР $3,67 \pm 0,08$ см), в группе с нормальными показателями вегетативных тестов, хотя не все различия были статистически значимы. И хотя в этих группах также не получено значимой разницы по SMo, имелась тенденция к большей SMo в группах с нормальными значениями активности ПНС. Что логично связано с изменениями у исследуемых с изменениями реактивности СНС. Хотя показатели давления на ТК, линейные размеры ПП и ПЖ были разнонаправлены у пациентов в пробах К. ГД и К. 30:15. Вероятно, на результаты по пробе К. 30:15 свое влияние оказывала повышенная реактивность СНС. Что касается SMo, то разницы между группами не получено, хотя выявлена тенденция к наименьшей площади у пациентов с пограничным значением тестов.

Что касается взаимосвязи с ФК ХСН, то меньшая дистанция теста 6-минутной ходьбы была связана со сниженной реактивностью СНС, а вот связи с со снижением реактивности ПНС и уменьшением дистанции теста не получено. С другой стороны, при анализе вегетативных тестов в зависимости от ФК ХСН по ПНС показатели К. 30:15 были близки к пограничным, а К. ГД были нормальными со статистически значимым приростом в группе с IV ФК - $2,54 \pm 0,55$. По СНС выявлялась сниженная реактивность и по тесту АОП (АДс) и КИН (АДд), с наихудшими значениями при III ФК (КИН (АДд) - $2,90 \pm 1,09$).

Динамика за 5 лет наблюдения показывает относительную стабильность ПНС: К.ГД снизилось на 0,87; К. 30:15 на 0,08, но изменения были статистически незначимы. По СНС происходило улучшение показателей, в том числе значимый прирост на 1,6 по тесту КИН (АДд). Вероятно, это связано с отсутствием ухудшения в течение ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы, поскольку за 5 лет прогрессирование ХСН у пациентов с ХРБС получить не удается.

Таким образом, у пациентов с ХРБС исходно выявлено снижение реактивности СНС и нормальные показатели ПНС, с отсутствием значимой динамики в показателях через пяти лет наблюдения. В случае сниженной реактивности СНС у исследуемых с ХРБС отмечаются дилатация левого желудочка и меньшие значения размеров ЛП и давления на ТК в сравнении с нормальной реактивностью СНС.

Качество жизни. По показателям качества жизни за 10 лет существенной динамики по большинству показателей не получено. Хотя, учитывая полученные статистически значимые изменения в дистанции теста 6-минутной ходьбы и результатов ЭхоКГ исследования сердца (уменьшение SMO, увеличение линейных размеров предсердий и нарастание давления на ТК) за 10 лет у пациентов с ХРБС следовало ожидать изменений и в качестве жизни по данным опросников. Действительно, и по 7 шкалам SF-36, и по 4 доменам KCCQ показатели снижались. Но по суммарным шкалам SF36: ФКЗ и ПКЗ значения не только значимо не различались, но и были близки. Хотя по ряду шкал SF36 отмечалась значимая негативная динамика; снижались SF36 PF и SF36 MH. Ухудшение

качества жизни наблюдалось и по ВАШ EQ-5D. По специфическому для ХСН опроснику MHFLQ было даже улучшение качества жизни, однако данные не достигали статистической значимости. Суммарные шкалы опросника KCCQ, как и отдельные домены демонстрировали разнонаправленный результат: ухудшение по шкале KCCQ ФС и улучшение по KCCQ СКП, не достигавшее в последнем случае клинической значимости.

Полученные изменения (снижения по шкалам) согласуются и со снижением дистанции 6 мин ходьбы и с нарастанием одышки. А последние, в свою очередь, связаны с уменьшением диаметра SMO. При этом данные по корреляции между суммарными показателями опросников SF-36 и KCCQ повышают их ценность, как инструмента для оценки качества жизни пациентов с ХРБС. Использование MHFLQ не привело к получению статистически значимых различий. Вероятно, специфический для ХСН опросник в большей степени применим к пациентам, генезом ХСН для которых является артериальная гипертензия и коронарная болезнь сердца. Хотя, полученный значимый коэффициент корреляции на уровне $p=0,01$ между MHFLQ и суммарными показателями SF-36 и KCCQ позволяет предположить, что опросник может оказаться эффективным инструментом, но, возможно, при более длительном наблюдении. С другой стороны, специфичный и разработанный для кардиомиопатий опросник KCCQ в большей степени подошел для пациентов с приобретенными пороками сердца, чем MHFLQ.

В целом же, незначительные изменения в состоянии пациентов с ХРБС за 10 лет могут быть связаны как с медленным прогрессированием порока, так и с эффективной медикаментозной терапией, что требует дальнейшего изучения.

То есть, можно заключить, что у пациентов с ХРБС имеет место снижение качества жизни, при этом показатели опросника KCCQ ФС статистически значимо снижается в течение 10 лет. Изменения в качестве жизни по данным этих опросников происходят на фоне снижения дистанции теста 6-минутной ходьбы, нарастании одышки (по данным ВАШ) и изменений на ЭхоКГ. Наиболее применимыми опросниками для оценки качества жизни исследуемых с ХРБС оказались SF-36 и KCCQ, суммарные показатели которых имели тесную

корреляционную связь. А специфический опросник для ХСН – MHFLQ хотя и показал снижение качества жизни, оказался менее чувствительным в течение 10 лет для пациентов с ХРБС.

Тревога и депрессия. Оценка тревоги и депрессии исходно у пациентов с ХРБС демонстрировала незначительную их выраженность. Исключением был показатель РТ STAI, который превышал 45 баллов ($46,12 \pm 11,17$) и соответствовал высокому уровню тревожности. Хотя в литературе [297] для ХСН неишемической этиологии уровень РТ указывается на уровне $34,3 \pm 12,5$, а ЛТ - $34,5 \pm 11,7$, а распространенность тревожности по HADS колеблется от 24,7% (умеренная) до 32,6% (высокая) [193]. За десятилетний период наблюдения за исследуемыми с учетом динамики по показателям теста 6-минутной ходьбы и ВАШ одышки, уменьшения SMO, увеличения линейных размеров ЛП - ухудшалось по ряду показателей качество жизни. На этом фоне за 10 лет отсутствовала выраженная как негативная, так и позитивная динамика по данным опросников тревоги и депрессии. Исключением стало только нарастание тревоги по HADS на 0,38 (-0,75;-0,01) и STAI (ЛТ) на 1,06 (-2,01;-0,10). Однако, по показателям тревоги и депрессии хотя и было выявлено значимое увеличение значений STAI (ЛТ) и HADS (тревога), рост показателей был невыраженный.

Изменения в показателях тревоги и депрессии получены при исходной оценке пациентов в зависимости от ФК ХСН. Так выраженность показателей депрессии увеличивалась у исследуемых с IV ФК ХСН. По CES-D с $18,46 \pm 8,56$ при ФК I до $24,00 \pm 2,19$ при ФК IV, а по HADS с $6,13 \pm 3,43$ при ФК I до $12,4 \pm 3,65$ при ФК IV, что согласуется с литературными данными [193]. А вот тревожные расстройства наоборот, снижались при III и IV ФК: с $8,5 \pm 0,49$ при ФК I до $8,2 \pm 1,02$ при ФК IV по данным шкалы HADS. По опроснику STAI отмечалось повышение показателей тревоги по РТ и ЛТ у исследуемых с III ФК ХСН. Через 10 лет наблюдалась иная картина. По CES-D наибольшие значения показателей депрессии были при II и III ФК ХСН, а по HADS (депрессии) при IV ФК. Значения тревоги по HADS аналогично были максимальны при II и III ФК ХСН, а

вот по STAI показатели не различались. Хотя в литературе указывается, что уровень депрессии должен нарастать с увеличением длительности ХСН [193].

Как оказалось, дополнительного вклада на выраженность депрессии наличие перманентной ФП у исследуемых с ХРБС по HADS не оказывает, а показатели опросника CES-D меньше у больных с ФП. В целом показатели и тревоги, и депрессии были в основном умеренные в группе с ФП и СР. В литературе наоборот, указывается на нарастание уровня тревоги на 18,2% и депрессии на 20,9% в сравнении с больными без аритмии [93], но речь идет о пациентах с ишемической этиологией ХСН.

Поскольку с одной стороны, наличие тревоги и депрессии ухудшает качество жизни людей [167], а с другой, наличие тревожно-депрессивных расстройств само по себе является проявлением и исходом сниженного качества жизни была выполнена оценка корреляции этих показателей. Практически по всем суммарным шкалам неспецифических опросников качества жизни была обратная значимая корреляция на уровне 0,01 по показателям депрессии и прямая по тревоге по шкалам РТ и ЛТ опросника STAI с силой связи от слабой до средней. Т.е. чем лучше было качество жизни пациентов с ХРБС, тем сильнее была выраженность тревоги и слабее депрессии. Аналогичные результаты получены по специфическому для ХСН опроснику MHFLQ: чем выше был показатель MHFLQ (хуже качество жизни), тем более выражена депрессия и меньше выражена тревога. Возможно, это обусловлено тем, что тревога является эмоциональной реакцией и при длительном низком качестве жизни перерастает в депрессию, а последняя по литературным данным тесно связана с низким качеством жизни [152]. И наоборот, пациенты с лучшим качеством жизни больше беспокоятся о состоянии здоровья и умеют повышенный уровень тревожности.

Таким образом, у пациентов с ХРБС выраженность тревоги и депрессии незначительная и в течение десяти лет наблюдения не нарастает. Показатели депрессии более выражены в группе исследуемых с III и IV ФК ХСН. Увеличение показателей депрессии у исследуемых с ХРБС связано с ухудшением качества

жизни. При улучшении значений качества жизни депрессивные проявления уменьшаются, а усиливаются показатели тревоги.

Медикаментозная терапия. Оценка влияния основных препаратов для лечения ХСН на пациентов с ХРБС показала неоднозначные результаты. Следует отметить, что в настоящее время нет никаких четких указаний по регулярной и длительной медикаментозной терапии пациентов с пороками сердца. Все сводится, в основном, к оперативной коррекции порока и терапии перед вмешательством. С другой стороны, это дает некоторую «свободу» врачам, например, в назначении БРА пациентам с ХРБС, поскольку ФВ у этих больных как правило сохранена. В связи с этим удалось сравнить больных с МС как не получающих терапию, так и принимающих иАПФ или БРА. По результатам сравнения значений ЭхоКГ получилось, что минимальные показатели КДР (5,29 (5,14;5,44) см) и КСР (3,51 (3,36;3,66) см) были в группе, не получавших иАПФ/БРА. В этой же группе отмечались минимальные значения SMo (1,44 (1,33;1,56) cm^2), и, естественно, максимальные показатели ЛП (5,17 (4,98;5,36) см), правда последние клинической значимости не достигали. И хотя ожидаемо в этой группе было наибольшее давление на ТК (36,19 (32,22;40,15) mmHg и ПП (5,20 (4,04;6,36) см), статистической значимости с другими группами они не достигали. В этой же группе ожидаемо были наибольшие размеры правых отделов сердца. Минимальные показатели SMo в группе без терапии вызывают вопрос. Отсутствие лечения приводило к прогрессированию МС или врачи, видя выраженный МС не назначали иАПФ/БРА по аналогии с АС? Неожиданностью стало преобладание размеров ТЗСЛЖ и ТМЖП в группе, получавших иАПФ, хотя следовало ожидать минимальных размеров в этой группе. С другой стороны, исследуемые, принимавшие БРА обладали наибольшими размерами ЛЖ (КДР 5,64 (5,44;5,85) см, КСР 3,76 (3,56;3,96) см). Проведенное повторное сравнение в конце исследования также показало минимальные размеры SMo в группе без терапии иАПФ/БРА, хотя, казалось бы, эти пациенты должны получать базисную терапию ХСН, как этап подготовки и компенсации состояния перед оперативной коррекцией порока. Интересно, что максимальная дилатация полостей, в т.ч. ЛП

была в группе БРА, в которой отмечалась максимальная SMO, а максимальные значения гипертрофии ЛЖ в группе иАПФ. Можно ли говорить о том, что БРА не «сдерживают» дилатацию полостей при ХРБС, а иАПФ не «тормозят» гипертрофию ЛЖ при МС? Следует учитывать, что основная доказательная база при ХСН, в т.ч. по влиянию на ремоделирование получена на пациентах с низкой ФВ и нередко постинфарктно измененным миокардом ЛЖ. Однако, модель пропорциональных рисков Кокса демонстрировала повышение выживаемости при использовании терапии иАПФ/БРА, а также спиронолактоном. Для β а/б значимости не получено.

Если по показателям ЭхоКГ сравнение групп лечения вызывает много вопросов, то при сравнении показателей качества жизни ситуация была иной. Исходно по выраженности одышки (63,00 (55,96;70,04) мм) и по большинству шкал (доменов) SF36 и KCCQ, в том числе KCCQ СКП (43,33 (32,38;54,28)), и по MNFLQ (52,42 (49,07;55,77)) худшее качество жизни было в группе пациентов, не получавших иАПФ/БРА. Это выливалось для пациентов в снижение физической активности вследствие состояния здоровья (SF36 PF -2,56 (-2,79;-2,34)) и низкую оценку пациентом состояния здоровья (SF36 GH -2,03 (-2,28;-1,78)), сопровождающиеся тревожными и депрессивными переживаниями (SF36 MH -1,31 (-1,49;-1,13)). Что подтверждалось доменами KCCQ и наименьшими показателями по физическим и социальным ограничениям (KCCQ ФО 2,70 (2,42;2,98) KCCQ СО 28,33 (25,21;31,46)). При этом в целом пациенты с ХРБС, получавшие БРА имели наилучшие показатели качества жизни. Возможно, свое влияние оказывала известная хорошая переносимость этой группы препаратов. Разницы между группами по EQ-5D исходно не получено, зато в конце исследования по этому опроснику качество жизни было лучше в группе без терапии иАПФ/БРА. В этой же группе без терапии в конце исследования отмечалось лучшее качество жизни и по MNFLQ (46,83 (43,53;50,14)), а по суммарным шкалам KCCQ и SF36 никакой разницы между группами не выявлено. Что может быть связано с большей дилатацией полостей и меньшей дистанцией теста 6-минутной ходьбы в группе БРА (320,75 (303,68;337,83) метра).

Сравнение пациентов, получавших и не получавших β -а/б по показателям ЭхоКГ, практически не показало разницы между группами, за исключением двух связанных значений: регургитация на ТК и давление на ТК, которые были выше в группе без β -а/б. Возможно, это обусловлено влиянием на ЧСС, уменьшение которой приводит к меньшей выраженности изменений в правых отделах сердца. Это важно и с учетом взаимосвязи между ЧСС сердечно-сосудистой смертностью [101]. Увеличение давления на ТК сохранялось и при срезе данных в конце исследования, а по остальным значениям ЭхоКГ срез также не показал значимых различий. Вероятно, следует говорить об отсутствии значимого влияния терапии β -а/б на показатели ЭхоКГ у исследуемых с ХРБС. Интересно, что по показателям ВСП исходно группы также практически не различались, за исключением частотного показателя LF, который оказался неожиданно выше в группе с β -а/б ($998,43 \pm 126,12 \text{ мс}^2$), хотя именно для подавления активности СНС при ХСН и назначаются β а/б. Проведенное исходное сравнение качества жизни показало следующие результаты: разницы по EQ-5D и MHFLQ не было, а данные SF36 и KCCQ, в том числе по суммарным шкалам, были разнонаправленные. Так по SF36 показатели качества жизни были лучше в группе β а/б, а по KCCQ в группе без β а/б. Возможно, так проявляется специфичность опросников и выявление с их помощью несколько разных аспектов качества жизни. С учетом того, что в конце исследования только по MHFLQ (45,46 (42,30;48,62)) качество жизни было лучше в группе β а/б, а по остальным шкалам разницы между группами практически не было, наверное, можно предполагать отсутствие влияния терапии β а/б на качество жизни больных с МС.

Что касается большей выраженности одышки в группе β а/б (ВАШ 56,46 (53,39;59,53) мм), то скорее всего она объясняется возможным влиянием препаратов на дыхательную систему (несмотря на селективность). Т.к. сложно объяснить это проявлением ХСН, поскольку пациенты на β а/б имели значимо большую дистанцию теста 6-минутной ходьбы.

Еще одно сравнение по терапии было между группами получавшими и не получавшими спиронолактон. Хотя SМo и дистанции теста 6-минутной ходьбы

были меньшими в группе спиронолактона, статистической значимости показатели не достигали. Однако, вероятно именно худшим состоянием пациентов можно объяснить, как назначение врачами спиронолактона, так и значимо большие размеры полостей левых и правых отделов сердца у пациентов в группе спиронолактона. Косвенно это подтверждается и значимо худшими показателями шкал SF36 и KCCQ в этой группе: снижение повседневной физической активности пациентов с низкой оценкой состояния здоровья и снижением стабильности симптомов по KCCQ. Повторная оценка показателей ЭхоКГ демонстрировала большие размеры правых отделов сердца в группе спиронолактона при отсутствии разницы в тесте 6-минутной ходьбы и незначительные отличия по левым отделам, хотя КДР и был значимо несколько меньше. Следует ли полагать отсутствие влияния терапии спиронолактоном на ЭхоКГ показатели при ХРБС или назначение спиронолактона – это показатель «худшего» клинически состояния пациента по мнению врача? По оценке качества жизни действительно, и выраженность одышки по ВАШ, и показатели шкалы симптоматики KCCQ, и шкал ролевого функционирования, связанные с эмоциональным и физическим состоянием были хуже в группе, которой назначался спиронолактон.

Приверженность к лечению. Сравнение групп исследуемых в зависимости от приверженности к лечению демонстрировало следующие изменения. С учетом того, что пациенты из группы неприверженных к лечению были старше на 4,53 года, следовало ожидать большие значения дилатации полостей и гипертрофии ЛЖ в сравнении с исследуемыми из группы приверженных к лечению. Однако, максимальные значения линейных размеров ЛЖ (КДР и КСР) были в группе пациентов, приверженных лечению, как и показатели гипертрофии ЛЖ. В отличии от этой группы, у не приверженных к лечению отмечались и минимальные показатели гипертрофии ЛЖ. Выше перечисленные изменения были на фоне статистически значимой разницы между группами по SМo с минимальными показателями у приверженных к терапии. С другой стороны, в группе неприверженных к лечению были максимальные размеры ПП и ПЖ. В

ряде работ отмечается, что, например, достижение целевых уровней АД не коррелирует с опросниками приверженности к лечению и с количеством принимаемых таблеток, что может говорить о разнице между представлениями о цели терапии и оценке комплаентности к лечению [70].

Обычно, в случае ХСН на фоне АГ или коронарного атеросклероза компенсаторная активация нейрогуморальной системы краткосрочно повышает перфузию органов. В дальнейшем на фоне сохранения активности СНС развивается гипертрофия ЛЖ с последующей дилатацией полостей, как и на фоне активации РААС. Поэтому применение терапии иАПФ и β -а/б приводит к снижению активности этих систем [104]. Дополнительно происходит периферическая артериовенозная вазодилатация за счет терапии иАПФ с уменьшением гемодинамической перегрузки сердца, сопровождающаяся снижением давления в желудочках сердца. Однако, в случае ХРБС основной причиной ХСН является медленно прогрессирующий МС, ФВ сохранена и нет потери массы функционирующего миокарда, как, например, у постинфарктных больных. Следовательно, будет ли в этом случае положительным эффектом подавление образования ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1 и накопление брадикинина, оксида азота и простагландинов E2 и I2 на фоне медикаментозной терапии? Возможно, с учетом относительной однородности групп с ХРБС по сопутствующим заболеваниям и проводимой терапии, изменения левых отделов у приверженных пациентов связано с избыточным для них подавлением активности нейрогуморальной системы. С другой стороны, это могло являться и причиной большей дилатации правых отделов у неприверженных к терапии исследуемых.

По данным опросников качества жизни у не приверженных к лечению исследуемых отмечались худшие показатели по большинству опросников. Но неожиданно, лучшие значения качества жизни были у пациентов недостаточно привержены к терапии, а не у исследуемых, приверженных к лечению. Вероятно, на результаты влиял генез ХСН, которая у пациентов с ХРБС развивается медленно, по мере прогрессирования митрального стеноза, а состояние сердечной

мышцы длительно остается нормальным. В отличие от работ, где в основе ХСН которых был Q-инфаркт миокарда и высокая приверженность пациентов к лечению улучшала качества жизни и снижала количество госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН [47].

То есть, у исследуемых с ХРБС не обнаружено однозначного положительного влияния приверженности к медикаментозной терапии на показатели ремоделирования сердца и качества жизни. Полученные данные о большей выраженности дилатации и гипертрофии левых отделов сердца у приверженных к лечению и дилатации правых отделов у неприверженных к терапии требуют проведения сравнения с пациентами, не получавшими медикаментозной терапии и, возможно, более длительного периода наблюдения за пациентами из-за медленного прогрессирования МС. По показателям качества жизни в целом наилучшие значения были в группе исследуемых, недостаточно приверженных к лечению.

Оперативная коррекция порока. Интересные данные получены по влиянию хирургической коррекции порока. Однако, при сравнении показателей оперированных и неоперированных пациентов следует учитывать, что исходно, например, показатели эхокардиографии имели большие изменения, т.к. основным показателем к вмешательству на клапане является $SMo < 1,5 \text{ см}^2$. М.б. поэтому сравнение значений эхокардиографии не показало разницы между группами по размерам ЛЖ, а показатели ЛП были больше в группе оперированных пациентов ($5,19 \pm 0,04 \text{ см}$). С другой стороны, положительными и явными проявлениями ликвидации митрального стеноза было уменьшение правых отделов сердца: ПП $4,73 \pm 0,06 \text{ см}$, ПЖ $2,67 \pm 0,03 \text{ см}$ и снижение давления на ТК до $29,22 \pm 0,56 \text{ мм рт.ст.}$ Поскольку вмешательство на клапанах нормализует внутрисердечную гемодинамику была предпринята попытка оценки вклада операции на показатели эндотелиальной функции сосудов: никакой значимой разницы между группами пациентов ни по крупным проводящим артериям, ни по мелким резистивным не получено, ни по жесткости сосудистой стенки. Незначимо более низкие значения $AIr75$ $12,02 \pm 2,26\%$ у оперированных скорее всего обусловлены более молодым

возрастом пациентов в этой группе. По показателям спирометрии при оценке ФВД отмечены более высокие значения ЖЕЛ ($83,47 \pm 3,50\%$) у оперированных, но разница немного не достигала значимости ($p=0,058$). Зато косвенным подтверждением более худшего исходного состояния оперированных исследуемых следует полагать значимо более низкое значение ОФВ1 - $75,42 \pm 1,64\%$.

Сравнение качества жизни исследуемых показало лучшие значения у оперированных как по суммарным шкалам: КССQ ФС - $22,38 \pm 0,62$, КССQ СКП - $54,39 \pm 1,34$, так и по домену симптоматики - $49,44 \pm 1,44$ и качества жизни $51,26 \pm 1,68$. Но остальные домены значимо не различались. Отсутствовала разница и по суммарным шкалам SF-36: SF36 ФКЗ, SF36 ПКЗ. Только шкала боли (BP) и социального функционирования (SF) продемонстрировали лучшие значения у оперированных больных, т.е. следует полагать, что проведенное вмешательство снизило ограничение социальных контактов и повысило уровень общения оперированных пациентов. Отмечался прогресс в качестве жизни и по ВАШ EQ-5D - $54,83 \pm 1,29$, хотя значения самого опросника не демонстрировали улучшение качества жизни оперированных ($0,550 \pm 0,02$) пациентов в сравнении с неоперированными. Близкие к качеству жизни показатели тревоги и депрессии между группами не отличались. Следует предположить, что проведение вмешательства на клапанах в долгосрочной перспективе не снижает тревожность и проявления депрессии у пациентов с ХРБС.

По показателям ВСР хотя и не получено разницы по временным и частотным показателям: как по общему тону, так и по парасимпатическому тону. Но важным моментом является снижение у оперированных симпатического тону ($SDANN 96,92 \pm 5,49$ мс), повышение которого является одним из первых проявлений ХНС. Это может говорить о благоприятном воздействии оперативной коррекции течение ХНС. Еще одним важным моментом является снижение ЧСС до $72,25 \pm 0,83$, что тоже является показателем эффективности терапии ХНС.

Другой положительной стороной оперативной коррекции при ХРБС оказалось снижение после вмешательства всех показателей СОАС. Уменьшалась как частота эпизодов обструктивного апноэ сна, так и центрального, меньше было и эпизодов апноэ с храпом и с десатурацией.

По оценке ЭКГ высокого разрешения показатели ТСР были хуже в группе оперированных пациентов: ТО $-3,76 \pm 0,82$ %, TS $13,30 \pm 1,87$ мс/RR. Поскольку предполагается, что гемодинамика после вмешательства должна нормализоваться, то возможной причиной изменений ТСР могут быть послеоперационные изменения миокарда. Аналогичной оказалась ситуация и по ППЖ: и TotQRSF ($94,43 \pm 1,79$ мс), и LAS40 ($34,39 \pm 1,43$ мс) были выше в группе оперированных пациентов. Зато нормализация гемодинамики после оперативной коррекции приводила к снижению ППП по RMS20 $3,59 \pm 0,16$ (значимо) и по PTotal $119,58 \pm 5,19$ (незначимо), что снижало риск развития у пациентов с ХРБС ФП или трепетания предсердий. По показателям QT и MTWA значимой разницы между группами не получено.

Сравнение умерших и выживших исследуемых. Поскольку исследование было проспективным имелась возможность сравнить данные пациентов исходно и ближе к моменту смерти. Так, ЭхоКГ показатели задолго до смерти были различны. Ожидаемо, в группе в последствии умерших пациентов размеры левых отделов сердца были больше, в т.ч. ЛП, хотя разницы по SMO значимой не было (однако площадь была больше в группе умерших). Также пациентов из группы умерших отличало большее давление на ТК, и более выраженные степени регургитации на клапанах (МК и ТК). Интересной оказалась и ситуация по оценке ФВД. У умерших пациентов значения обструктивных показателей (ФЖЕЛ, ОФВ1), рестриктивных (ЖЕЛ), а также МВЛ были не только ниже общепринятой нормы (в отличии от выживших), но и значимо отличались. Вероятно, эти изменения следует расценивать как более выраженное проявление ХСН в этой группе больных. При оценке СОАС выявлено значительное преобладание показателей СОАС в группе умерших. Это выражалось в большем числе эпизодов обструктивного апноэ сна, апноэ с храпом и апноэ с десатурацией. Частота более

тяжелого СОАС также была выше. Вероятно, увеличение выраженности СОАС можно рассматривать как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с МС.

У умерших пациентов по показателям временной области имело место повышение общего и симпатического тонуса ВНС со снижением тонуса ПНС, но показатели не достигали статистической значимости. При этом у пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом показатели SDNN и SDANN обычно снижаются [3, 322]. Возможно, полученные результаты связаны с небольшой группой умерших пациентов и получение данных за более длительный период наблюдения и на большей группе покажет направление движения временных значений ВСР. Иная ситуация была у больных с ХРБС по частотным показателям. И медленные волны второго порядка Майера (VLF), связанные с уровнем ренина, ангиотензина и альдостерона в плазме крови; и медленные волны первого порядка Траубе-Геринга (LF); и значения высокочастотного (дыхательного) диапазона (HF) в группе умерших были статистически значимо ниже, чем у выживших пациентов. Что может говорить о возможной прогностической значимости частотного анализа у исследуемых с ХРБС. Таким образом, можно предполагать снижение активности и гуморально-метаболических механизмов регуляции, и верхнего симпатического грудного ганглия, и кардиоингибиторного центра продолговатого мозга со снижением активности блуждающего нерва у умерших больных с ХРБС. Происходящие вышеописанные изменения ВСР в первую очередь обусловлены имеющимися изменениями в клапанах сердца, поскольку после перенесенной в детстве ОРЛ какой-либо воспалительной активности у больных с ХРБС не наблюдается.

Показатели ЭКГ высокого разрешения по ТСР, являющегося маркером электрической нестабильности миокарда, наоборот демонстрировали лучшие значения в группе умерших и по ТО, и по ТS. По QT результаты были разнонаправлены: если QTс был меньше у умерших, то два других значения QTd и QTр были значимо выше. По МТWA значимого различия между группами не получено, хотя у умерших показатели были в пределах нормы.

А вот исходное сравнение качества жизни даже демонстрировало лучшие значения показателей у умерших по ВАШ EQ-5D и по опроснику MHFLQ. Значимой разницы по EQ-5D, суммарным шкалам SF36 и KCCQ не было. Только по показателям тревоги опросника STAI в группе умерших показатели были выше, достигая по РТ высокого уровня.

Повторная оценка ряда показателей проводилась в сравнении с последними данными выживших и умерших пациентов. Так по ЭхоКГ умершие обладали большими линейными размерами левых отделов сердца, ПЖ и сниженной ФВ. SMO была значимо ниже, чем у выживших и достигала показателей, требующих оперативной коррекции МС. Значительно преобладало давление на ТК и выраженность степени регургитации на ТК. При этом по недостаточности МК и АК разницы не было. Можно ли говорить о том, что уменьшение площади SMO, нарастание давления на ТК и прогрессирование недостаточности ТК являются факторами неблагоприятного прогноза?

Сравнение значений ФВД подтвердило исходные данные, демонстрируя еще большую выраженность обструктивных и рестриктивных нарушений в группе умерших, а также снижение МВЛ. При этом показатели достигали достаточно низких значений: ФЖЕЛ - $49,00 \pm 3,60\%$, ЖЕЛ - $49,25 \pm 2,90\%$, МВЛ - $37,25 \pm 3,32\%$. Нельзя исключать и влияния на показатели ФВД сложности выполнения дыхательного маневра у более тяжелых пациентов, к которым относились умершие больные.

Интересными были и показатели ВСР. Если исходно разница была получена только по частотным показателям, то теперь у умерших отмечено значимое снижение как общего тонуса ВНС, так и СНС и ПНС, что может говорить об «истощении» регуляторных систем: SDNN $75,67 \pm 5,87$ мс, SDANN $65,33 \pm 5,07$ мс, rMSSD $24,00 \pm 2,50$ мс. Аналогичной была ситуация и по частотным показателям, снижались и LF, и HF. Практически в три раза в сравнении с выжившими снижался и показатель сверхнизкочастотный VLF $588,67 \pm 106,58$ мс², демонстрирующий снижение активности центральных механизмов регуляции.

По СОАС сохранялась ситуация с более высокой частотой тяжелого апноэ в группе умерших и большей выраженности показателей в этой группе. Однако, значимость достигнута только по числу апноэ с храпом. Вероятно, это обусловлено нарастанием СОАС в группе выживших с течением времени.

По показателям ЭКГ высокого разрешения складывалась следующая ситуация: значения ТСР исходно были лучше в группе умерших пациентов. Разницы по QTc не было, а QTd и QTp как и ранее были значимо ниже в группе выживших. По MTWAm разницы не было, однако отмечалось снижение этого показателя у выживших до общепринятых нормальных значений. По ППП не выявлялось какой-либо разницы между группами, чего и следовало ожидать, т.к. риск развития трепетания/фибрилляции предсердий вряд ли мог повлиять на выживаемость больных. По ППЖ все показатели значимо отличались в неблагоприятную сторону в сравнении с выжившими больными, т.е. следует предполагать увеличение зон замедленного проведения в неоднородно измененном миокарде у умерших.

Оценка вклада ФП в выживаемость исследуемых демонстрировала лучшие показатели в группе с СР. Изучение влияния исходного (при включении в исследование) ФК ХСН на выживаемость ожидаемо показывал низкие значения в группе с IV ФК ХСН, а вот кривые исследуемых с остальными ФК длительно не различались, что, вероятно, связано с медленным прогрессированием ХСН.

Сравнение исходных показателей умерших и выживших пациентов демонстрировало, что увеличение размеров ТМЖП, полости ПП и нарастание давления на ТК приводит к увеличению вероятности смерти; а увеличение полостей ЛП и ПЖ, наоборот, снижают шансы возникновения смерти. Также отмечался увеличение шансов умереть в случае нарастания регургитации на МК. Из всех показателей спирометрии значимость выявлена для МВЛ – с увеличением показателя шансы смерти снижались. По показателям ВСР выявлено уменьшение шансов смертельного исхода при увеличении LF и увеличение вероятности умереть при увеличении VLF. Оценка вклада ЭКГ высокого разрешения, что

увеличение TS снижало вероятность смерти, как и увеличение LAS40 и QTc, а нарастание TotQRSF и QTp увеличивало шансы смертельного исхода.

Отсутствие значимости критерия Вальда при оценке повторной ЭхоКГ, вероятно, можно объяснить нарастающими изменениями у выживших пациентов, «приближающих» их показатели ЭхоКГ к значениям умерших.

Анализ отношения шансов по логистической регрессии результатов обследования, полученных перед смертью исследуемых с ХРБС показывало следующие результаты. Для ЭхоКГ увеличение ЛП, ТЗСЛЖ, ПЖ и давления на ТК повышало вероятность умереть у больных с ХРБС, как и увеличение регургитации на ТК. А вот для SMo увеличение площади снижало шанс умереть для пациента с ХРБС. По данным спирометрии увеличение как ЖЭЛ, так и МВЛ приводило к снижению вероятности смерти. По показателям ВСП значимость получена по частотному показателю VLF увеличение которого снижало шансы события (смертельного исхода) у больных с ХРБС.

Оценка ЭКГ высокого напряжения показывало снижение шансов смертельного исхода при увеличении TS, LAS40, QTc и увеличение вероятности умереть при нарастании значений QTp и TotQRSF.

Дальнейшие перспективы исследования

Для уточнения причин, влияющих на прогрессирование стеноза, у исследуемых с ХРБС желательна проведение наблюдения в течение 15 – 20 лет.

Оценка полиморфизма генов на показатели исследуемых ХРБС на большей группе пациентов с изучением уровня цитокинов и ангиотензина крови.

Изучение влияние современных мини-инвазивных и эндоваскулярных вмешательств на клапанах на выживаемость и динамику показателей исследуемых с ХРБС.

Оценка показаний для медикаментозной терапии в отдельных группах пациентов ХРБС с коморбидностью.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХРБС при десятилетнем наблюдении не отмечено существенного прогрессирования ХСН, с незначимым снижением частоты II ФК ХСН с 53,3% до 47,1%. При этом выявлено значимое уменьшение SМo на 0,36 см²; увеличение полости левого (на 0,24см) и правого (на 0,44 см) предсердия и снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 55,99 метра у неоперированных больных; снижении показателей ФВД как по обструктивному (ОФВ1 6,5%, ФЖЕЛ на 6,2%), так и по рестриктивному типу (ЖЕЛ на 9,72 %).

2. У исследуемых с ХРБС и ХСН установлено, что единичные нуклеотидные замены по цитокинам TNF- α A308A и IL-17A A197A ассоциируются с большими линейным размерам ЛЖ, а гомозиготность по IL-10 G1082G сопровождается наибольшей гипертрофией миокарда ЛЖ. Гетерозиготность по Thr174Met ассоциируется с дилатацией левых камер сердца, гетерозиготность по Met235Thr с минимальными размерами левого предсердия и правого желудочка. Замена глицина на аргинин (Gly389Arg) и глицина на серин (Gly49Ser) у больных с ХРБС ассоциируется с дилатацией левых отделов сердца.

3. У больных с ХРБС выявлена высокая распространенность СОАС с частотой умеренной и тяжелой степени до 31,3%, сопровождающаяся дилатацией и гипертрофией левого желудочка, снижением качества жизни и увеличением на 14,6 числа ночных эпизодов обструктивного апноэ в течение 10 лет наблюдения.

4. У пациентов с ХРБС имеются нарушения эндотелиальной функции как по крупным проводящим артериям - 64,9%, так и в системе мелких резистивных артерий и артериол - 67,6%, без существенной динамики за пять лет наблюдения. Установлена высокая распространенность атеросклероза сонных артерий, которая достигает 70,5%.

5. У исследуемых с ХРБС имеет место снижение общего тонуса ВНС и тонуса СНС с минимальными значениями при II ФК ХСН, в то время как активность ПНС максимально нарастает к III ФК ХСН. За 10 лет наблюдения

получено значимое снижение тонуса парасимпатической нервной системы по частотному показателю ВСР - высокочастотному компоненту.

6. Выявлено общее исходное снижение качества жизни у исследуемых с ХРБС как по общим опросникам (SF-36, EQ-5D), так и по специфическим для ХСН (KCCQ, MHFLQ), которое сохраняется без существенной динамики на протяжении десяти лет наблюдения. Выраженность показателей тревоги и депрессии по данным опросников незначительная и, также как и качество жизни, не изменяется в динамике за 10 лет наблюдения.

7. Применение медикаментозной терапии иАПФ или БРА у исследуемых с ХРБС улучшает качество жизни, замедляет дилатацию ЛП и снижение ФВ. Терапия β -адреноблокаторами и спиронолактоном положительного влияния на показатели ЭхоКГ не оказывает.

Проведение оперативного вмешательства у больных с ХРБС приводит к замедлению процессов дилатации предсердий и правого желудочка, роста гипертрофии задней стенки ЛЖ, уменьшает прогрессирование обструктивных и рестриктивных изменений в легких, снижает тонус симпатической нервной системы и улучшает качества жизни по данным опросника KCCQ.

8. Десятилетняя выживаемость неоперированных пациентов с ХРБС составляет 87,0%, со снижением до 83,3% в группе ХРБС $SMo < 1,5 \text{ см}^2$; 84,8% в группе с ЛГ и 85,7% при комбинированном митрально-аортальном стенозе. Протезирование клапанов повышает выживаемость исследуемых до 90,6%. Отмечено увеличение выживаемости больных с ХРБС за последние 20 лет с 42% для малосимптомных пациентов и 44% (за 5 лет) для симптомных пациентов.

9. У умерших пациентов с ХРБС на фоне снижения дистанции теста 6-минутной ходьбы до III ФК ХСН выявлено увеличение тяжести СОАС, снижение обструктивных и рестриктивных показателей ФВД, низкие частотные показатели ВСР. Увеличение показателей полости ЛП и ПЖ, ТЗСЛЖ, рост давления на ТК, нарастание значений QTr и TotQRSF повышало шанс смертельного исхода. Наоборот, длительная терапия иАПФ, БРА и спиронолактоном уменьшала вероятность смертельного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ХРБС и ХСН, помимо хирургических методов лечения, рекомендуется длительное применение иАПФ, БРА и спиронолактона под контролем показателей ЭхоКГ для улучшения прогноза и выживаемости.

2. Следует выполнять диспансерное наблюдение за пациентами с ХРБС и ХСН. При диспансерном наблюдении помимо стандартных методов обследования, включающих ЭхоКГ, необходимо определение ФВД для выявления обструктивных и рестриктивных нарушений и оценка показателей ЭКГ высокого разрешения (QTp, TotQRSF, TS, LAS40).

3. Необходимо проведение скрининга СОАС у пациентов с ХРБС и ХСН с целью выделения пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС для дальнейшего динамического наблюдения.

4. Рекомендуется выполнение оценки единичных нуклеотидных замен генов ADRB1 (Gly49Ser, Gly389Arg), ангиотензиногена (Thr174Met, Met235Thr) и цитокинов (TNF- α G308A, IL-17A G197A, IL-10 G1082A) у пациентов с ХРБС для выделения групп риска пациентов с неблагоприятным ремоделированием сердца с целью контроля за динамикой показателей ЭхоКГ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АДд	Диастолическое артериальное давление
АДс	Систолическое артериальное давление
АК	Аортальный клапан
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
Ао	Аорта
АОП	Активная ортостатическая проба
АС	Аортальный стеноз
АСТ	Аспаргатаминотрансфераза
БА	Бронхиальная астма
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
ВНС	Вегетативная нервная система
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПС	Врожденный порок сердца
ВСР	Вариабельность сердечного ритма
ГБУ РО	Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
ОККД	«Областной клинический кардиологический диспансер»
ДАК	Двустворчатый аортальный клапан
ДИ	Доверительный интервал
ЕВ	Емкость вдоха
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ЖЭ	Желудочковая экстрасистолия
иАПФ	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИД	Интеграл движения
ИАГ	Индекс апноэ/гипопноэ

ИМ	Инфаркт миокарда
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	Индекс массы тела
К.30:15	Оценка соотношения интервалов RR на 30 и 15 ударе
КАГ	Коронароангиография
КБС	Клапанная болезнь сердца
К.В.	Коэффициента Вальсальвы
К.ГД	Коэффициент глубокого дыхания
КДО	Конечный диастолический объем
КДР	Конечный диастолический размер
КЖ	домен качества жизни KCCQ
КИН	Кистевая изометрическая нагрузка
КСО	Конечный систолический объем
КСР	Конечный систолический размер
ЛА	Легочная артерия
ЛГ	Легочная гипертензия
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
ЛТ	Личностная тревожность
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МВЛ	Максимальная вентиляция легких
МК	Митральный клапан
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МОС	Максимальная объемная скорость
МС	Митральный стеноз
НАК	Недостаточность аортального клапана
НМК	Недостаточность митрального клапана
ОРЛ	Острая ревматическая лихорадка
ОБ	Окружность бедер

ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	Отношение рисков
ОТ	Окружность талии
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 сек.
ОХ	Общий холестерин
ОШ	Отношение шансов
ПЖ	Правый желудочек
ПЗР	Передне-задний размер
ПКЗ	Психический компонент здоровья
ПНС	Парасимпатическая нервная система
ПОС	Пиковая объемная скорость
ПП	Правое предсердие
ППЖ	Поздние потенциалы желудочков
ППП	Поздние потенциалы предсердий
ППТ	Площадь поверхности тела
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
регург.	регургитация
Ровд	Резервный объем вдоха
Ровыд	Резервный объем выдоха
РТ	Реактивная тревожность
САК	Стеноз аортального клапана
САС	Симпатоадреналовая система
СД	Сахарный диабет
Сим	домен симптомов КССQ
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СКП	Суммарный клинический показатель
СН	Стенокардия напряжения
СНС	Симпатическая нервная система
СО	домен социальных ограничений КССQ
СОАС	Синдром обструктивного апноэ сна

СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СпС	домен способности к самопомощи КССQ
СР	Синусовый ритм
СРБ	С - реактивный белок
ст	степень
СтС	домен стабильности симптоматики КССQ
ТГ	Триглицериды
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ТК	Трикуспидальный клапан
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки
ТСР	Турбулентность сердечного ритма
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФВ	Фракция выброса
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФК	Функциональный класс
ФКЗ	Физический компонент здоровья
ФО	домен физических ограничений КССQ
ФП	Фибрилляция предсердий
ФС	Функциональный статус
ХМЭКГ	Холтеровское мониторирование ЭКГ
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХРБС	Хроническая ревматическая болезнь сердца
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЦИ	Циркадный индекс
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧССд	Дневная частота сердечных сокращений
ЧССн	Ночная частота сердечных сокращений
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	Электрокардиограмма

ЭхоКГ	Эхокардиография
ADRB1	β 1-адренорецептор
AIP75	Индекс увеличения (аугментации) при ЧСС = 75 в мин
ASL-O	Антистрептолизин О
AV	Атриовентрикулярный
B	регрессионный коэффициент
BP	шкала телесной боли SF-36
EQ-5D	Опросник по здоровью EuroQol-5D
CES-D	Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований
GCP	Качественная клиническая практика
GH	шкала общего здоровья SF-36
HADS	Госпитальная шкала тревоги и депрессии
HF	Высокочастотный компонент
IL	Интерлейкин
KCCQ	Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией
LAS40	Продолжительность сигнала малой амплитуды, ниже 40 мкВ
LF	Низкочастотный компонент
Me	медиана
MH	шкала психического состояния SF-36
MHFLQ	Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН
MMAS	Опросник Мориски-Грина
MTWAm	«Микровольтная» альтернация Т-волны
NN50	Количество пар последовательных интервалов RR
pNN50	Процент RR50 от общего количества последовательных пар интервалов RR
PTotal	длительность фильтрованной волны Р
PF	шкала физического функционирования SF-36
R ²	коэффициент детерминации
RE	эмоциональное состояние
RMS20	среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс волны Р

RMS40	Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс QRS
rMSSD	Квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR
RP	шкала ролевой деятельности SF-36
SD	Стандартное отклонение
SDANN	Стандартное отклонение величин усреднённых интервалов RR
SDNN	Стандартное отклонение величин интервалов RR
SDNNind	Среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам
SEM	Стандартная ошибка среднего
SMo	Площадь митрального отверстия
SF	шкала социального функционирования SF-36
SF-36	Опросник для оценки качества жизни SF-36
STAI	Шкала тревоги Спилбергера
TLR	Толл рецепторы
TNF- α	Фактора некроза опухолей- α
TO	Начало турбулентности
TotQRSF	Продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения
TS	Наклон турбулентности
QTd	Дисперсия QT
QTp	значение в абсолютных единицах измерения до вершины Т-зубца
QTc	Корригированный QT
VLF	Ультранизкочастотный компонент
VT	шкала жизнеспособности SF-36
β a/b	бета адреноблокаторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамкин, Д.В. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлекторных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда / Д.В. Абрамкин, И.С. Явелов, Н.А. Грацианский. - Текст : непосредственный // Кардиология. - 2004. - № 9. - С. 34-42.
2. Алейникова, Т.В. Турбулентность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с желудочковыми аритмиями / Т.В. Алейникова. - Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. - 2012. - Т.35, №1. - С. 58-63.
3. Алиева, А.М. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) / А.М. Алиева, Е.З. Голухова, Т.В. Пинчук. - Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. - 2013. - №6. - С. 47-52.
4. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol 5D (EQ-5D) / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес. - Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. - 2007. - №3. - С. 69-76.
5. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц. - Текст : непосредственный // Международный медицинский журнал. - 2014. - №1 - С. 21-29.
6. Аортальный стеноз / Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Т.В. Казакова [и др.]. - Текст : непосредственный // РМЖ. - 2014. - №2. - С.162-165.
7. Ассоциированность комбинированных генотипов полиморфных участков генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием инфаркта миокарда у мужчин / В.И. Коненков, В.Ф. Прокофьев, А.В. Шевченко [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2014. - Т.114, №10. - С. 34-39.

8. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. - М.: Наука, 1984. - 222 с. - Текст : непосредственный.
9. Белюк, С.Н. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению / С.Н. Белюк, В.А. Снежицкий. - Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2010. - №4.- С.32-35.
10. Берстнева, С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа / С.В. Берстнева, А.В. Шаханов, С.В. Янкина. - Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2018. Т.6, №3. - С. 420-428.
11. Богатырева, М.Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике / М.Б. Богатырева. - Текст : непосредственный // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. - 2018. - Т.6, № 20. - С. 4-14.
12. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапана / О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева. - Текст : непосредственный // Анналы аритмологии. - 2013. - Т.10, №3. - С. 162-170.
13. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов: пер. с англ. / под ред. Дж. Кэмма, Т. Люшера, П. Серруиса. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1480 с. - Текст : непосредственный.
14. Булашова, О.В. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности / О.В. Булашова, Е.В. Хазова, В.Н. Ослопов. - Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. - 2013. - Т.94, №3. - С. 362-366.
15. Бунин, Ю.А. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии / Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская. - Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2017. - Т.13, №6. - С. 856-862.

16. Быстров, Я.Б. Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозе течения заболеваний сердца / Я.Б. Быстров, Ю.В. Шубик, Л.В. Чирейкин. - Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. - 1999. - Т. 13. - С.61-74.
17. Валеева, Ф.В. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина. - Текст : непосредственный // Сахарный диабет. - 2009. - №4. - С. 56-60.
18. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.Н. Ющук. [и др.]. - Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2006. - №2. - С. 61-66.
19. Вегетативная нервная система и функциональная асимметрия в геронтологии (обзор литературы) / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова. [и др.]. - Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2015. - №1. - URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf>.
20. Гельцер, Б.И. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных / Б.И. Гельцер, М.В. Фрисман. - Текст : непосредственный // Клинич. медицина. - 2002. - Т.80, №9. - С.4-9.
21. Десятилетний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова, Д.С.Новикова [и др.]. - Текст : непосредственный // Терапевт. арх. - 2011. - Т.83, №5. - С. 14-19.
22. Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете 1 типа / И.Г. Кузнецова, Т.Л. Настаушева, В.П. Денисенко. [и др.]. - Текст : непосредственный // Сахарный диабет. - 2002. - № 2. - С. 10–14.
23. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) / Р.Е. Калинин,

- И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров. - Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2016. - № 3. - С. 84-92.
24. Драпкина, О.М. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина. - Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. - 2013. - Т.14, №6. - С.341-346.
25. Душина, А.Г. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Душина, Р.А. Либис. - Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. - 2017. - Т. 45, №3. - С. 247-253.
26. Елсукова, О.С. Возможности диагностики кардиальной нейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией / О.С. Елсукова, Е.А. Никитина, О.Л. Журавлева. - Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - №2. - С. 67-71.
27. Заболеваемость взрослого населения России в 2006 году. Статистические материалы. - Текст : непосредственный.- Москва, 2007. - Часть II.- 160 с.
28. Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. Статистические материалы. - Текст : непосредственный.- Москва, 2017. - Часть III.- 161 с.
29. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Е.Я. Акимова, Т.Г. Вознесенская [и др.]; под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицина, 1991. - 624 с. - Текст : непосредственный.
30. Зиеп, Б.М. Возможности методики вариабельности сердечного ритма / Б.М. Зиеп, Е.О. Таратухин. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2011. - №6. - С. 69-75.
31. Иванова, О.В. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов. - Текст : непосредственный // Терапевт. арх. - 1997. - Т.69, №6. - С.75-78.
32. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях

- полипрагмазии / Д.А. Сычёв, В.А. Отделенов, Н.П. Денисенко, В.В. Смирнов. - Текст : непосредственный // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2016. - № 2. - С. 4-11.
33. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин, А.Э.Кутузова, Н.Н.Петрова [и др.]. - Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1, № 4. - С. 24-26.
34. Калашникова, М.Ф. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения / М.Ф. Калашникова, И.Б. Бондарева, Н.В.Лиходей. - Текст : непосредственный // Лечащий Врач. - 2015. - №3. - С. 27-33.
35. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза - клинко-инструментальные показатели / Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2006. - Т.61, №5. - С.40-44.
36. Калягин, А.Н. Особенности ведения больных с ревматическими пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью / А.Н. Калягин. - Текст : непосредственный // Современная ревматология. - 2009. - №3. - С.24-29.
37. Калягин, А.Н. Оценка комплаентности больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматических пороков сердца и факторы ее определяющие / А.Н. Калягин. - Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №8. С. 56-59.
38. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с. - Текст : непосредственный.
39. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1232 с. - Текст : непосредственный.
40. Клинико-психологические маркеры тяжести синдрома обструктивного апноэ сна у больных с артериальной гипертонией / К.И. Коновалова, Е.Б. Яровая, В.И. Федорова, А.Ю. Литвин - Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. - 2017. - №2. - С. 18-23.

41. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова [и др.]. - Текст : непосредственный // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2007. - Т.33, №1. - С. 44-48.
42. Ковалева, О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалева. - Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. 2011. - №2. - С.93-100.
43. Конради, А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению / А.О. Конради. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2013. - №4. - С. 52-63.
44. Коровкина, Е.С. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы / Е.С. Коровкина, С.В. Кажарова. - Текст : непосредственный // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т.6, №2. - С. 109–116.
45. Кохан, Е.В. Фибрилляция предсердий при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: клинико-прогностическое значение и проблемы лечения / Е.В. Кохан, Г.К. Киякбаев, А.А. Шаваров. - Текст : непосредственный // Клин. фармакол. тер. – 2016. – Т.25, №3. – С. 22-30.
46. Кошелева, Н.А. Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров. - Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2009. - № 1. С. 9-14.
47. Кошелева, Н.А. Качество жизни и прогноз при различных подходах к ведению больных хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров. - Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. - 2011. - №5. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4850>

48. Краснослободская, О.В. Медицинские аспекты качества жизни у больных с фибрилляцией предсердий / О.В. Краснослободская. - Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. - 2011. - №7. - С. 90-93.
49. Латфуллин, И.А. Поздние потенциалы желудочков / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, Г.М. Тептин. - Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. - 2008. Т. 53. - С. 44-55.
50. Латфуллин, И.А. Поздние потенциалы желудочков / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, Г.М. Тептин. - Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. - 2008. - Т. 53. - С. 44-55.
51. Легконогов, А.В. Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков / А.В. Легконогов. - Текст : непосредственный // Кардиология. - 2012. - № 10. - С. 57-65.
52. Леонов, С.А. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения / С.А. Леонов, Н.А. Голубев, Н.М. Зайченко. - Москва. 2017. 295с. - Текст : непосредственный
53. Маколкин, В.И. Тревога и депрессия как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: возможности медикаментозной коррекции / В.И. Маколкин. - Текст : непосредственный // Фарматека. - 2009. - №6. - С.44-48.
54. Максимова, Т.М. Смертность населения и характеристика госпитализации при заболеваниях системы кровообращения / Т.М. Максимова, В.Б. Белов, Н.П. Лушкина. - Текст : непосредственный // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – №5. – С. 7-10.
55. Мамедов, М.Н. Динамика факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний: аналитический обзор международных и российских данных за 2017 год / М.Н. Мамедов. - Текст : непосредственный // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.19, №6. С. 32-36.
56. Маркушин, С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях / С.Г. Маркушин. - Текст : непосредственный // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2012. - Т. 1, № 62. - С. 72-81.

57. Морозова, Е.А. Поздние потенциалы желудочков у мужчин пожилого и старческого возраста с метаболическими нарушениями / Е.А. Морозова, В.Н. Кивва. - Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2004. - № 3. – С. 76–77.
58. Мудрук, И.В. Поздние потенциалы предсердий и наджелудочковые нарушения ритма у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и персистирующей формой фибрилляции предсердий / И.В. Мудрук. - Текст : непосредственный // Проблемы старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 53-59.
59. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции / К.Б. Мирзаев, Д.С. Федоринов, Д.В. Иващенко, Д.А. Сычев. - Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, №3. – С. 393-406.
60. Мурсалимова, А.И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза / А.И. Мурсалимова, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков. - Текст : непосредственный // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2013. - №1. - С.10-13.
61. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.]. - Текст : непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т.11, №1. – С. 3-62.
62. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2014. – Т.106, №2. – С. 6-71.
63. Нгуен, Т.Ч. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Т.Ч. Нгуен, Т.П. Шкурат. - Текст : непосредственный // Эпидемиология. – 2010. - №11. – С. 63-77.

64. Недогода, С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно - сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии / С.В. Недогода. - Текст : непосредственный // Фарматека. – 2010. – №8. – С.18-26.
65. Нуралиева, Н.Ф. Депрессия и сердечно - сосудистые заболевания / Н.Ф. Нуралиева, Д.А. Напалков. - Текст : непосредственный // Вестн. Рос. АМН. – 2014. – №9-10. – С. 21-26.
66. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом / Т.А. Типтева, О.С. Чумакова, Т.Н. Бакланова [и др.]. - Текст : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. - №1. С. 24-31.
67. Олейников, В.Э. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторинговании ЭКГ / В.Э. Олейников, М.В. Лукьянова, Е.В. Душина. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 119, №3. – С. 108–116.
68. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутищенко [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2014. – Т.13, №2. – С. 35-39.
69. Орлова, В.Д. Особенности формирования дисбаланса цитокинового гомеостаза у больных хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью с длительным стажем табакокурения более десяти лет / В.Д. Орлова, А.А. Хренов. - Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 57, №15. – С.181-183.
70. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова [и др.]. - Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2014. - №2. – С. 13-16.

71. Парфенов, А.С. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» / А.С. Парфенов. - Текст : непосредственный // Поликлиника. – 2012. - №2. С. 1-5.
72. Погосова, Г.В. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца - ключевое условие снижения сердечно - сосудистой смертности / Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, А.Н. Рославцева. - Текст : непосредственный // Кардиология. – 2007. – Т.47,№3. – С.79-84.
73. Показатели смертности от приобретенных пороков сердца за 15-летний период в Российской Федерации и Соединенных штатах америки и анализ факторов, влияющих на их формирование / В.Ю. Семенов, И.В. Самородская, В.Н. Ларина, Е.М. Андреев. - Текст : непосредственный // Креативная кардиология. - 2017. - Т.11, №3. - С. 235-246.
74. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания / Д. А. Чистяков, Ж.Д. Кобалава, С.Н. Терещенко [и др.]. - Текст : непосредственный // Терапевт. арх. – 2000. – Т.72, №4. – С.27-30.
75. Полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-1 β , iNOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.В. Ефремов, Е.Н. Березикова, С.Н.Шилов [и др.]. - Текст : непосредственный // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. №3. С. 63-66.
76. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности / А.О. Аймагамбетова, Л.К. Каражанова, А.А. Котляр, М.О. Токбулатова. - Текст : непосредственный // Наука и Здравоохранение. – 2016. - №5. С. 121-130.
77. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.]. - Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2008. - №1. С. 36-48.
78. Прекина, В.И. Анализ variability ритма сердца при ишемическом инсульте в зависимости от тяжести и локализации очага / В.И. Прекина, О.Г.

- Самолькина. - Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2014. - №5. С. 42-46.
79. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю.В. Лукина, М.Л. Гинзбург, В.П. Смирнов [и др.]. - Текст : непосредственный // Клиницист. – 2012. №2. – С. 45-53.
80. Пульмонология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2011. – 336 с. - Текст : непосредственный.
81. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска / Ю.В. Жернакова, В.С. Кавешников, В.Н. Серебрякова [и др.]. - Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2014. - №4. – С. 37-42.
82. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциация с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, С.Е. Евстифеева, А.Д. Деев [и др.]. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С.53-60.
83. Ревматическая болезнь сердца Доклад Секретариата ВОЗ, Сто сорок первая сессия, EB141/4 Пункт 6.2 предварительной повестки дня 1 мая 2017 г. - Женева: ВОЗ, 2017.
84. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М., 2011. – 752 с. - Текст : непосредственный.
85. Результаты долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в режиме специфической монотерапии / В.М. Парамонов, Т.В. Мартынюк, Н.М. Данилов [и др.]. - Текст : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. - 2016. - №2. - С.48-57.
86. Роль полиморфизма генов toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза / О.Л. Барбараш, А.С. Головкин, А.В. Понасенко [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 128, №12. – С. 72–79.

87. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией / А.Н. Леванов, И.В. Игнатъев, Д.А. Сычев [и др.]. - Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, №1. - С. 41-44.
88. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56-65 лет города Таллин / И. Пшеничников, Т. Шипилова, Д. Карай [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиология. – 2009. – №4. – С.46-52.
89. Связь поздних потенциалов желудочков с характером поражения коронарного русла и сократительной функцией левого желудочка по данным коронаровентрикулографии у больных ИБС / И.В. Савельева, И.Н. Меркулова, И.Д. Стражеско [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиология. – 2013. - №14. – С. 23-27.
90. Симбирцев, А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев. - Текст : непосредственный // Иммунология. - 2005. - № 6. - С. 368–376.
91. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога / Е.А. Медведева, Л.С. Коростовцева, Ю.В. Сазонова [и др.]. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.153, № 1. – С. 78-82.
92. Скворцова, В.И. Значение Toll-подобных рецепторов в развитии ишемического повреждения / В.И. Скворцова, М.Х. Шурдумова, Е.В. Константинова. - Текст : непосредственный // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 4, №2. – С. 12-17.
93. Скурихина, О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий / О.Н. Скурихина, О.Н. Миллер - Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2009. – Т.55. - С. 14-18.

94. Случай рестриктивной кардиомиопатии в реальной клинической практике / Л.А. Зотова, В.С. Петров, В.М. Вулех [и др.]. - Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. - №1. – С. 74-86.
95. Смирнова, Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области / Е.А. Смирнова. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал.–2010.– Том 82, №2.– С.78–83.
96. Токмачев, Р.Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко. - Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. - №9. – С. 106-110.
97. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Э.Р. Бернгардт, Е.В. Пармон [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2004. Т. 38. – С. 49-55.
98. Филиппов, Е.В. Дислипидемии и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование Меридиан-РО) / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин, В.С. Петров. - Текст : непосредственный // Клиницист. – 2016. - №3. С. 32-40.
99. Филиппов, Е.В. ИБС, инфаркт миокарда и инсульт. Распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования Меридиан-РО) / Е.В. Филиппов, В.С. Петров, В.Г. Огороков. - Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2015. - №8. – С. 14-21.
100. Фурман, Н.В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов / Н.В. Фурман, С.С. Шматова. - Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, - 2013, - Т. 9, №3. – С. 311-315.
101. Частота пульса и смертность от сердечно - сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов [и др.]. - Текст : непосредственный // Кардиология. – 2005. – Т.45, №10. – С. 45-50.

102. Черкасова, С.А. Клинические и эхокардиографические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сочетанием синдрома обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий / С.А. Черкасова, Ю.Г. Шварц. - Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т.12, №3. – С. 349-353.
103. Чухнин, Е.В. Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений / Е.В. Чухнин, Н.Б. Амиров, Н.И. Морозова. - Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3, №4. – С. 558-560.
104. Шевченко, О.П. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 5. - С.73-73.
105. Шишкин, А.Н. Влияние комплайенса на эффективность терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.Н. Шишкин, Ю.В. Пилевина. - Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2011. – Т.11, №4. – С. 3-10.
106. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко [и др.]. - Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12, №1. – С. 63-65.
107. Шостак, Н.А. Состояние функции внешнего дыхания у больных ревматическими пороками сердца, осложнёнными лёгочной гипертензией / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков. - Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2011.- №1. - С. 26-30.
108. Эффективность сиеэтлской модели выживаемости при ХСН для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью / О.А. Краснова, М.Ю. Ситникова, С.Г. Иванов, П.А. Федотов - Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Том97, №5. – С.58-62.
109. Якушин, С.С. Значение оценки эндотелиальной функции на популяционном уровне (по данным исследования Меридиан-РО) / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов. -

Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2013. - №3. – С. 48-55.

110. Якушин, С.С. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов. - Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. - №4. С. 55-68.

111. G197A полиморфизмы гена провоспалительного цитокина IL-17A при коронарном атеросклерозе / Д.С. Шумилов, А.Р. Тугуз, И.В. Смольков [и др.]. - Текст : непосредственный // Вестник АГУ. – 2016. – Т.186, №3. – С. 39-46.

112. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè, M. Humbert, J.-L. Vachiery [et al.]. - Text : visual // Eur Heart J. - 2016. - Vol.37, №1. - P. 67-119.

113. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.]. - Text : visual // European Heart Journal. – 2016. – Vol.37. – P. 2129-2200.

114. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J.J. Bax [et al.]. - Text : visual // European Heart Journal. - 2017. - Vol.38. - P. 2739-2791.

115. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: A Proposal to Optimize Care for Patients With Valvular Heart Disease / R.A. Nishimura, P.T. O'Gara, J.E. Bavaria [et al.]. - Text : visual // Catheter Cardiovasc Interv. - 2019. – Vol.94, №1. – P. 3-26.

116. A comparison of quality of life in mitral valve replacement and mitral valve repair patients / A. Arnaz, B. Temur, A.U. Gullu [et al.]. - Text : visual // Cardiovasc Surg Int. – 2017. – Vol.4, №1. – P. 1-6.

117. A comparison of quality of life in mitral valve replacement and mitral valve repair patients / A. Arnaz, B. Temur, A.U. Gullu [et al.]. - Text : visual // Cardiovasc Surg Int. – 2017. Vol.4, №1. – P. 1-6.

118. A functional polymorphism of TLR4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease / R.C. Read, J. Pullin, S. Gregory [et al.]. - Text : visual // J. Inf. Dis. – 2001. - Vol. 184, № 5. – P. 640–642.

119. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.]. - Text : visual // *J. Chronic. Dis.* - 1987. - Vol.40. - P. 373-383.
120. A normal polymorphism site of TLR2 30 untranslated region is related to rheumatic heart disease by up-regulating TLR2 expression / Y. Li, S. Zhang, W. Xu [et al.]. - Text : visual // *Annals of Clinical Biochemistry.* – 2015. - Vol. 52, №4. – P. 470–475.
121. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease / B. Iung, G. Baron, E.G. Butchart [et al.]. - Text : visual // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1231-1243.
122. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / B. Lunga, G. Baronb, E.G. Butchart [et al.]. - Text : visual // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol.24. – P.1231–1243.
123. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease / R.O. Bonow, B.A. Carabello, K. Chatterjee [et al.]. - Text : visual // *Circulation.* - 2008. - Vol.118, №15. – P. e523-e661.
124. ACC/AHA Guidelines update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practise Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anaesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / R.A. Nishimura, B.A. Carabello, D.P. Faxon [et al.]. - Text : visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol.52. - P.676-685.
125. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report by the America College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients and Atrial Fibrillation) / V. Fuster, L.E.

Ryden, D.S. Cannon [et al.]. - Text : visual // Eur. Heart J. - 2006. - Vol.27. - P.1976-2030.

126. ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial / H.J.G.H. Mulder, P.P. van Geel, M.J. Schalij [et al.]. - Text : visual // Heart. – 2003. – Vol.89. – P. 557–558.

127. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / J.R. Carapetis, A. Beaton, M.W. Cunningham [et al.]. - Text : visual // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – Vol.2. - P. 1-47.

128. Adrenergic gene polymorphisms and cardiovascular risk in the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation / M.A. Pacanowski, I. Zineh, H. Li [et al.]. - Text : visual // J Transl Med. – 2008. - №6. – P. 11.

129. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society / R. Sassi, S. Cerutti, F. Lombardi [et al.]. - Text : visual // Europace. - 2015. - Vol.17, №9. - P. 1341-1353.

130. American Heart Association/American College of Cardiology Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk and Council on Epidemiology and Prevention on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias / J.J. Goldberger, M.E. Cain, S.H. Hohnloser [et al.]. - Text : visual // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1179-1199.

131. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography / W.A. Zoghbi, M. Enriquez-Sarano, E. Foster [et al.]. - Text : visual // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2003. - Vol.16. - P. 777-802.

132. Analysis of influence of catecholamine and tachycardia during supine exercise in patients with mitral stenosis and sinus rhythm / F.K. Nakhjavan, M.R. Katz, V. Maranhao [et al.]. - Text : visual // Br. Heart J. - 1969. - Vol.31. - P.753-761.

133. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / P.P. Van Geel, Y.M. Pinto, A.A. Voors [et al.]. - Text : visual // Hypertension. – 2000. – Vol.35. – P. 717–721.
134. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, M.L. Gronholt [et al.]. - Text : visual // Hypertension. – 2003. - №6. – P. 102-111.
135. Antunes, M.J. Open mitral commissurotomy: the ‘golden standard’ / M.J. Antunes, H. Vieira, J. Ferrao de Oliveira. - Text : visual // J. Heart Valve Dis. - 2000. - Vol.9. - P.472-477.
136. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis / A.M. Roest, E.J. Martens, P. de Jonge [et al.]. - Text : visual // J Am Coll Cardiol. 2010; 56(1):38-46.
137. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms / J.M. Paradis, J. Fried, T. Nazif [et al.]. - Text : visual // European Heart Journal. – 2014. – Vol.35. – P. 2069–2082.
138. Aortic Valve Sclerosis Is Associated / E. Poggianti, L. Venneri, V. Chubuchny [et al.]. - Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. 2003 Vol. 41, No. 1. – P. 136 – 141.
139. Asker, M. Sleep Apnea in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis / M. Asker, S. Asker. - Text : visual // J Heart Valve Dis. – 2015. – Vol.24, №3. – P. 325-330
140. Assessment of anxiety and depression in hospitalized cardiac patients of Faisalabad Institute of Cardiology, Pakistan / S.A. Khan, S.Azhar, S.M. Asad [et al.]. - Text : visual // Trop J Pharm Res. – 2016. – Vol.15, №11. – P. 2483-2488.
141. Assessment of the mitral valve area in patients with mitral stenosis by multislice computed tomography / D. Messika-Zeitoun, J.M. Serfaty, J.P. Laissy [et al.]. - Text : visual // J. Am. Coll.Cardiol. - 2006. - Vol.48. - P.411-413.
142. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis / C.M. Celano, R.A. Millstein, C.A. Bedoya [et al.]. - Text : visual // Am Heart J. – 2015. – Vol.170, №6. – P. 1105-1115.

143. Association between asymptomatic carotid atherosclerosis and degenerative aortic stenosis / G. Novo, F.P. Guarneri, G. Ferro [et al.]. - Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol.223, №2. – P. 519-522.
144. Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their G-protein-coupled receptors with body mass index and obesity in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study / S.G. Terra, S.P. McGorray, R. Wu [et al.]. - Text : visual // *Int J Obes (Lond)*. – 2005. – Vol. 29, №7. P. 746-754.
145. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya, G. Koike, T.W. Yee [et al.]. - Text : visual // *Lancet*. – 1995. – Vol.345. – P- 1600-1603.
146. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis / X. Liao, Z. Yang, D. Peng [et al.]. - Text : visual // *Genetics and Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 37, №2. – P. 473-479.
147. Banovic, M. Degenerative Mitral Stenosis: From Pathophysiology to Challenging Interventional Treatment / M. Banovic, M. DaCosta. - Text : visual // *Curr Probl Cardiol*. – 2019. – Vol.44, №1. – P. 10-35.
148. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure / J. M. Perez, D.A. Rathz, N.N. Petrashevskaya [et al.]. - Text : visual // *Nat Med*. – 2003. – Vol. 9, №10. – P. 1300-1305.
149. Bone formation and inflammation in cardiac valves / E.R. Mohler, F. Gannon, C. Reynolds [et al.]. - Text : visual // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103. - P. 1522-1528.
150. Brooks, R. EuroQol: the current state of play / R. Brooks. - Text : visual // *Health Policy*. – 1996. – Vol. 37. – P. 53-72.
151. Burden of valvular heart diseases: a population-based study / V.T. Nkomo, J.M. Gardin, T.N. Skelton [et al.]. - Text : visual // *Lancet*. - 2006. - Vol.368. - P. 1005-1011.
152. Carels, R.A. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients / R.A. Carels. - Text : visual // *Qual. Life Res*. – 2004. – Vol.13, №1. – P. 63–72.
153. Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults / P.M. Lewinsohn,

J.R. Seeley, R.E. Roberts [et al.]. - Text : visual // *Psychology and Aging*. - 1997. - Vol.12, №2. - P. 277- 287.

154. CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial / W.T.A braham, L.W. Stevenson, R.C. Bourge [et al.]. - Text : visual // *Lancet*. - 2016. - Vol.387. - P. 453–461.

155. CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial / W.T. Abraham, L.W. Stevenson, R.C. Bourge [et al.]. - Text : visual // *Lancet*. - 2016. – Vol. 387. - P. 453–461.

156. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure / A. Rydlewska, E. Jankowska, B. Ponikowska [et al.]. - Text : visual // *Clin. Auton. Res.* - 2011. - Vol.21, №1. - P. 47–54.

157. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France / B. Hoen, F. Alla, C. Selton-Suty [et al.]. - Text : visual // *JAMA*. - 2002. - Vol.288. - P. 75-81.

158. Chauhan, V.S. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction / V.S. Chauhan, A.S. Tang. - Text : visual // *Journal of Electrocardiology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 109-117.

159. Chen, C.R. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by the Inoue technique: a multicenter study of 4832 patients in China / C.R. Chen, T.O. Cheng. - Text : visual // *Am. Heart J.* - 1995. - Vol.129. - P.1197-1203.

160. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea arrhythmias requiring appropriate cardioverter–defibrillator therapies in patients with congestive heart failure / T. Bitter, N. Westerheide, C. Prinz [et al.]. - Text : visual // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol.32. – P. 61-74.

161. Choudhary, S.K. Severe mitral regurgitation after percutaneous transmitral commissurotomy: underestimated subvalvular disease / S.K. Choudhary, S. Talwar, P. Venugopal. - Text : visual // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol.13. - P. 927.
162. Chronic Atrial Fibrillation in Patients With Rheumatic Heart Disease / M. Nair, P. Shah, R. Batra [et al.]. - Text : visual // Circulation. – 2001. – Vol. 104, №7. – P. 802-809.
163. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment / G. Guder, S. Brenner, S. Stork [et al.]. - Text : visual // Eur J Heart Fail. – 2014. Vol.16. – P. 1273–1282.
164. Chugh, S.S. Determinants of prolonged Q-T interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon sudden unexpected death study / S.S. Chugh, K. Reinier. - Text : visual // Circulation. – 2009. – Vol. 119. P. 663-670.
165. Closed mitral valvotomy: early results and long-term follow up of 3724 consecutive patients / S. John, V.V. Bashi, P.S. Jairai [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 1983. - Vol.68. - P.891-896.
166. Comprehensive RNAi-based screening of human and mouse TLR pathways identifies species-specific preferences in signaling protein use / J. Sun, N. Li, K.S. Oh [et al.]. - Text : visual // Sci. Sign. – 2016. - Vol. 9, № 409. – P. e:ra3.
167. Consequences and predictors of depression in patients with chronic heart failure: implications for nursing care and future research / P. Johansson, U. Dahlström, A. Broström [et al.]. - Text : visual // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2006. – Vol.21, №4. – P. 202–211.
168. Cowie, M.R. Sleep-Disordered Breathing - Do We Have to Change Gears in Heart Failure? / M.R. Cowie. - Text : visual // Curr Heart Fail Rep. – 2016. – Vol.13. - P. 255-265.
169. Cuevas, C. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting / C. Cuevas, W. Peñate. - Text : visual // International Journal of Clinical and Health Psychology. – 2015. – Vol.18, №2, - P. 121-129.

170. Current Perspectives: Rheumatic Atrial Fibrillation / P.R.B. Shankar, R.B. Hygriv, S. Jaishankar, M. Narasimhan. - Text : visual // J Atr Fibrillation. – 2010. – Vol.2. - P. 38-45.
171. Current status of rheumatic heart diseases in rural Pakistan / S.F.H. Rizvi, M.A. Khan, A. Kundi [et al.]. - Text : visual // Heart. - 2004. - Vol. 90. - P. 394-399.
172. Degenerative Mitral Stenosis: Unmet Need for Percutaneous Interventions / K. Sud, S. Agarwal, A. Parashar . [et al.]. - Text : visual // Circulation. – 2016. – Vol.133, №16. – P. 1594-604.
173. Delville, C.L. A systematic review of depression in adults with heart failure: instruments and incidence / C.L. Delville, G. McDougall. - Text : visual // Issues Ment Health Nurs. – 2008. – Vol.29, №9. – P. 1002–1017.
174. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure / C.P. Green, C.B. Porter, D.R. Bresnahan [et al.]. - Text : visual // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol.35, №5. – P. 1245-1255.
175. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults / S.J. Lee, K. Lindquist, M.R. Segal [et al.]. - Text : visual // JAMA. - 2006. - Vol.295. - P. 801-808.
176. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? / M. Van Gameren, A.P. Kappetein, E.W. Steyerberg [et al.]. - Text : visual // Ann. Thorac. Surg. - 2008. - Vol.85. - P. 921-930.
177. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis / G. Reis, M.S. Motta, M.M. Barbosa [et al.]. - Text : visual // J. Am. Coll.Cardiol. - 2004. - Vol.43. - P.393-401.
178. Dolan, P. Modeling valuation for EuroQol health states / P. Dolan. - Text : visual // Med. Care. – 1997. – Vol.35, №11. – P.1095-1108.
179. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferasesubstrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios / J.A. Williams, R. Hyland, B.C. Jones [et al.]. - Text : visual // Drug Metab Dispos. – 2004. –Vol. 32, №11. – P. 1201–1208.

180. Echocardiographic assessment of mitral stenosis and its associated valvular lesions in 205 patients and lack of association with mitral valve prolapse / A. Sagie, N. Freitas, M.H. Chen [et al.]. - Text : visual // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 1997. - Vol.10. - P.141-148.
181. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias / D.S. Rosenbaum, L.E. Jackson, J.M. Smith [et al.]. - Text : visual // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 235-241.
182. El-Sobkey, S.B. Assessment of pulmonary function tests in cardiac patients / S.B. El-Sobkey, M. Gomaa. - Text : visual // J Saudi Heart Assoc. - 2011. – Vol.23, №2. – P. 81–86.
183. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser [et al.]. - Text : visual // European Heart Journal. – 2005. – Vol.26. – P. 65–69.
184. Endothelial Dysfunction in Patients with Severe Mitral Regurgitation / B. Porro, P. Songia, V.A. Myasoedova [et al.]. - Text : visual // J. Clin. Med. – 2019. - №8. – P. 2-13.
185. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.]. - Text : visual // Circulation. – 2001. – Vol.104. – P. 2673.
186. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza [et al.]. - Text : visual // Clin Epidemiol. – 2014. - №6. – P. 213-220.
187. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.]. - Text : visual // Europace. – 2013. – Vol. 15, №5. – P. 625–651.
188. Evaluation for airway obstruction in adult patients with stable ischemic heart disease / M. Mahendra, S. Kumar, N. Desai [et al.]. - Text : visual // Indian Heart Journal. – 2018. – Vol.70. – P. 266–271.

189. Evaluation of QT, QT dispersion, and T-wave peak to end time changes after primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction / V. Eslami, M. Safi, M. Taherkhani [et al.]. - Text : visual // *J Invasive Cardiol.* – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 232-234.
190. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease / Z.Y. Emren, S.V. Emren, B. Kılıçaslan [et al.]. - Text : visual // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* – 2014. - №9. – P. 153.
191. Ewing, D.J. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, B.F. Clark. - Text : visual // *Br Med J.* - 1982. – Vol.6346, № 285. - P. 95–108.
192. Extrahepatic metabolism at the body's internal-external interfaces / U. Gundert-Remy, U. Bernauer, B.Blömeke [et al.]. - Text : visual // *Drug Metab Rev.* – 2014. – Vol. 46, №3. P. 291-324.
193. Factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with heart failure / M. Polikandrioti, J. Goudevenos, L.K. Michalis [et al.]. - Text : visual // *Hellenic J Cardiol.* – 2015. – Vol.56, №1. – P. 26-35.
194. Freeman, R.V. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease / R.V. Freeman, C.M. Otto. - Text : visual // *Circulation.* - 2005. - Vol.111. - P. 3316-3326.
195. Garcia-Villarreal, O.A. Valvular atrial fibrillation: rheumatic mitral valve disease / O.A. Garcia-Villarreal. - Text : visual // *EP Europace.* – 2016. – Vol.18. – P. 629.
196. Gene polymorphisms of TNF- α and IL-10 related to rheumatic heart disease / E. Tawfik, M.A. El-Salam, A. Abd Ulkarem, M. Yossieri. - Text : visual // *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* - 2010. - Vol.11, №1. - P. 33-45.
197. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery / G. Ambler, R.Z. Omar, P. Royston [et al.]. - Text : visual // *Circulation.* - 2005. - Vol.112. - P. 224-231.
198. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease / L. Guilherme, K.F. Köhler, E. Postol, J. Kalil - Text : visual // *Annals of Pediatric Cardiology.* – 2011. – Vol. 4. - P. 13-21.
199. Genetics and Heart Failure: A Concise Guide for the Clinician / C. Skrzynia, J.S. Berg, M.S. Willis, B.C. Jensen. - Text : visual // *Current Cardiology Reviews.* – 2015. - №11. P. 10-17.

200. Goldsmith, R.A. Prospective study of changes in the quality of life of patients following mitral valve repair and replacement / R.A. Goldsmith, Y.H. Lipb, R.L. Patel. - Text : visual // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2001. – Vol.20. – P. 949-955.
201. Grassi G. Assessment of Sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives / G. Grassi. - Text : visual // *Hypertension*. - 2009. - №54. - P. 690–697.
202. Guazzi, M. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease / M. Guazzi, B.A.Borlaug. - Text : visual // *Circulation*. – 2012. – Vol.126. – P. 975-990.
203. Guazzi, M. Pulmonary hypertension in left heart disease / M. Guazzi, N. Galiè. - Text : visual // *European Respiratory Review*. – 2012. – Vol. 21. – P. 338-346.
204. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti [et al.]. - Text : visual // *Eur Heart J*. - 2012. - Vol.33. - P. 2451–2496.
205. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology / A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax [et al.]. - Text : visual // *Eur. Heart J*. - 2007. - Vol.28. - P. 230-268.
206. Guilherme, L. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis / L. Guilherme, R. Ramasawmy, J. Kalil. - Text : visual // *Scand J Immunol*. – 2007. – Vol.66. – P. 199-207.
207. Guo, M. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review / M. Guo, G. Ji. X. Guo. - Text : visual // *Journal of International Medical Research*. – 2016. - Vol. 44, №1. – P. 15–29.
208. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.]. - Text : visual // *J Am Coll Cardiology*. - 2008. – Vol. 52, № 17. - P. 1353–1365.
209. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) / A. Ghuran, F.

- Reid, M.T. La Rovere [et al.]. - Text : visual // *Am. J. Cardiol.* – 2002. Vol. 89. P. 184-190.
210. Heart rate variability and heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis / U. Arslan, M. Ozdemir, S.A. Kocaman [et al.]. - Text : visual // *Europace.* – 2008. - № 10. – P. 1434–1441.
211. Heart rate variability in patients after cardiac valve surgery / N. Lakusic, V. Slivnjak, F. Baborski, Z. Sonicki. - Text : visual // *Cent. Eur. J. Med.* - 2008. – Vol.3, №1. – P. 65-70.
212. Heart rate variability. Measuring standards of the physiological interpretation and clinical treatment. Writing group of the European society of Cardiology and North-American society of stimulation and electrophysiology / M. Malik, A.J. Camm, J.T. Bigger [et al.]. - Text : visual // *European Heart Journal.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
213. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods / N. Singh, K.J. Moneghetti, J.W. Christle [et al.]. - Text : visual // *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* - 2018. - Vol.7, №3. - P.193–198.
214. Hoffstein, V. Pulmonary function and sleep apnea / V. Hoffstein, Z. Oliver. - Text : visual // *Sleep and Breathing.* – 2003. – Vol.7, №4. – P. 159-165.
215. Horskötte, D. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis / D. Horskötte, R. Niehaus, B.E. Strauer. - Text : visual // *Eur. Heart J.* - 1991. - Vol.12 (Suppl.B). - P.55-60.
216. Huikuri, H.V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or nearfatal arrhythmic events / H.V. Huikuri, D.V. Exner. - Text : visual // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, №2. – P. 229-235.
217. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles / K. Lundberg, F. Rydnert, L. Greiff, M. Lindstedt. - Text : visual // *Immunol.* – 2014. - Vol. 142, № 2. – P. 279–288.

218. Immediate and long-term results of mitral balloon valvotomy for restenosis following previous surgical or balloon mitral commissurotomy / M.E. Fawzy, W. Hassan, M. Shoukri [et al.]. - Text : visual // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol.96. - P.971-975.
219. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy / B. Iung, B. Cormier, P. Ducimetiere [et al.]. - Text : visual // *Circulation.* - 1996. - Vol.94. - P.2124-2130.
220. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis. An exercise echocardiographic study / E. Schwammenthal, Z. Vered, O. Agranat [et al.]. - Text : visual // *Circulation.* - 2001. – Vol.102. - P.2378-2384.
221. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleepdisordered breathing: a meta-analysis / S. Nakamura, K. Asai, Y. Kubota, [et al.]. - Text : visual // *Clin Res Cardiol.* – 2014. – Vol.104. – P. 208-216.
222. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport:comparison with the effects on CYP3A4 / M. Katoh, M. Nakajima, H. Yamazaki, T. Yokoi. - Text : visual // *Pharm Res.* – 2000. – Vol. 17, №10. – P. 1189-1197.
223. Intermediate-term results of percutaneous transvenous mitral commissurotomy in children less than 12 years of age / S.S. Kothari, S. Ramakrishnan, C.K. Kumar [et al.]. - Text : visual // *Catheter Cardiovasc. Interv.* - 2005. - Vol.64. - P. 487-490.
224. Iung, B. Epidemiology of acquired valvular heart disease / B. Iung, A. Vahanian. - Text : visual // *Can J Cardiol.* - 2014. - Vol.30, №9. - P. 962-970.
225. Jermendy, G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetenic patients / G. Jermendy. - Text : visual // *Acta Diabetol.* - 2003. - № 40. - P. 370–374.
226. Jiménez-Dalmaroni, M.J. The critical role of toll-like receptors - from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review / M.J. Jiménez-Dalmaroni, M.E. Gerswhin, I.E. Adamopoulos. - Text : visual // *Autoimmun. Rev.* – 2016. - Vol. 15, № 1. – P. e:12.

227. Kader, W.A.A. The pattern of spirometric abnormalities in patient with ischemic heart failure in Tikreet / W.A.A. Kader, S.E. Kasim, M.M. Marbut - Text : visual // Tikrit Medical Journal. - 2011. – Vol.17, №1. – P. 169-176.
228. Kaminsky, L.S. Human P450 metabolism of warfarin / L.S. Kaminsky, Z.Y. Zhang. - Text : visual // Pharmacol Ther. - 1970. – Vol. 73, №1. – P. 67-74.
229. Karacan, M. Heart rate variability in children with acute rheumatic fever / M. Karacan, N. Ceviz, H. Olgun. - Text : visual // Cardiol Young. – 2012. – Vol.22, №3. – P. 285-292.
230. Khatri, S.B. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea / S.B. Khatri, O.C. Ioachimescu. - Text : visual // Cleveland clinic journal of medicine. – 2016. – Vol.83, №2. –P. 127-140.
231. Kokkinopoulos, I. Toll-like receptor mRNA expression patterns in human dendritic cells and monocytes / I. Kokkinopoulos, W.J. Jordan, M.A. Ritter. - Text : visual // Mol. Immunol. – 2005. - Vol. 42, №8. - P. 957–968.
232. Kotecha, D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? / D. Kotecha, J.P. Piccini - Text : visual // Eur Heart J. – 2015. – Vol.46, №36. – P. 3250-3257.
233. Krittayaphong, R. Improvement of Quality of Life after Percutaneous Balloon Mitral Valvulotomy in Patients with Mitral Stenosis: Does Rhythm Matter? / R. Krittayaphong, C. Chotinaiwatarakul, C. Kangkagate. - Text : visual // The Journal of heart valve disease. – 2007. – Vol.16, №1. – P. 13-18.
234. Kumar, H. Pathogen recognition in the innate immune response / H. Kumar, T. Kawai, S. Akira. - Text : visual // Biochem. J. – 2009. - Vol. 420, № 1. – P. 1–16.
235. Kumar, S. Mortality Due to Rheumatic Heart Disease in Developing World: A Preventable Problem / S. Kumar, B.Kr. Singh, N. Kumari. - Text : visual // J Clin Exp Cardiol. – 2017. – Vol.8. – P. 1-4.
236. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy: the CARDIGENE study / L. Tirt, C. Maller, O. Poirier [et al.]. - Text : visual // J. Am. Coll. Cadriol. – 2000. – Vol.35, №1. – P. 29-35.

237. Lack of association between tlr2 polymorphism and susceptibility to severe disease caused by *St. aureus* / C.E. Moore, S. Segal, A.R. Berendt [et al.]. - Text : visual // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2004. - Vol. 11, № 6. - P. 1194–1197.
238. Lack of Association Between TNF- α , IFN- γ , IL-10 Gene Polymorphisms and Rheumatic Heart Disease in South Indian Population / M. Poomarimuthu, S. Elango, P.R. Solomon [et al.]. - Text : visual // Fetal and Pediatric Pathology. – 2018. – Vol.37, №6. P. 1-10.
239. Lack of Association of Genetic Polymorphisms in the Interleukin-1 β , Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-4, and Interleukin-10 Genes With Risk of Rheumatic Heart Disease in Taiwan Chinese / H.-T. Chou, C.-H. Tsai, W.-C. Chen, F.-J. Tsai. - Text : visual // Int Heart J. – 2005. – Vol.46, №3. – P. 397-406.
240. Lam, W.Y. Medication Adherence Measures: An Overview / W.Y. Lam, P. Fresco. - Text : electronic // BioMed Research International. – 2015. - 217047.
241. Late results of percutaneous mitral commissurotomy for calcific mitral stenosis / B. Iung, E. Garbarz, L. Doutrelant [et al.]. - Text : visual // Am. J. Cardiol. - 2000. - Vol.85. - P. 1308-1314.
242. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings and predictive factors / B. Iung, E. Garbarz, P. Michaud [et al.]. - Text : visual / Circulation. - 1999. - Vol.99. - P.3272-3278.
243. Leavitt, J.I. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study / J.I. Leavitt, M.H. Coats, R.H. Falk. - Text : visual // J. Am. Coll.Cardiol. - 1991. – Vol.17. - P.1520-1526.
244. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography / W. Oliveira, O. Campos, E. Bezerra Lira-Filho [et al.]. - Text : visual // J AmSoc Echocardiogr. – 2008. – Vol.21. – P. 1355-1361.

245. Li, H. Roles of proinflammatory cytokines in cardiac remodeling induced by sympathetic nervous/catecholamine / H. Li, Y.Y. Zhang. - Text : visual // Beijing Da Xue Xue Bao. - 2014. – Vol.46, №6. – P. 1001-1004.
246. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signal transduction pathway activation of FAK and MyD88 / S. Guo, M. Nighot, R. Al-Sadi [et al.]. - Text : visual // J. Immunol. – 2015. - Vol.195, № 10. - P. 4999–5010.
247. Living with depressive symptoms: patients with heart failure / R.L. Dekker, A.R. Peden, T.A. Lennie [et al.]. - Text : visual // Am. J. Crit. Care. – 2009. – Vol.18, №4. – P. 310–318.
248. Long-term follow-up of cardiac rhythm after percutaneous mitral balloon valvotomy. Does atrial fibrillation persist? / J. Langerveld, N.M. van Hemel, J.C. Kelder [et al.]. - Text : visual // Europace. - 2003. - Vol.5. - P.47-53.
249. Long-Term Outcomes From Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease / Y.F. Vincent, J.R. Condon, A.P. Ralph [et al.]. - Text : visual // Circulation. – 2016. - Vol.143, №3. – P. 222–232.
250. Long-term outcomes of significant mitral regurgitation after percutaneous mitral valvuloplasty / M.J. Kim, J.K. Song, J.M. Song [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 2006. - Vol.114. - P. 2815-2822.
251. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications / V. Melenovsky, M.J. Andersen, K. Andress [et al.]. - Text : visual // Eur J Heart Fail. – 2015. – Vol.17. – P. 1161-1171.
252. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications / V. Melenovsky, M.J. Andersen, K. Andress [et al.]. - Text : visual // Eur J Heart Fail. – 2015. Vol.17. – P. 1161-1171.
253. Lung function in patients with obstructive sleep apnoea / M. Vukoja, D. Milicic, A. Bokan, [et al.]. - Text : visual // ERJ Open Research. - 2017. - №3. - P. 14.
254. Lurie, A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea / A. Lurie. - Text : visual // Adv Cardiol. – 2011. - Vol.46. - P. 197–266.

255. Maisel, W.H. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy / W.H. Maisel, L.W. Stevenson. - Text : visual // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol.93. P. 2-8.
256. Mann, D.L. Innate Immunity and the Failing Heart / D.L. Mann. - Text : visual // *Circulation Research.* – 2015. – Vol.116, №7. – P. 1254-1268.
257. Maser, R.E. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment / R.E. Maser, M.J. Lenhard. - Text : visual // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2005. - №10. - P. 5896-5903.
258. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease / C.A. Emdin, A. Odutayo, C.X. Wong [et al.]. - Text : visual // *Am J Card.* – 2016. – Vol.118, №4. – P. 511-519.
259. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini [et al.]. - Text : visual // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 775-789.
260. Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and metaanalysis / C.J. Avoort, K.B. Filion, N. Dendukuri [et al.]. - Text : visual // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2009. - № 9. – P. 5.
261. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias. A prospective study using atrial pacing / K. Tanno, S. Ryu, N. Watanabe [et al.]. - Text : visual // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1854-1858.
262. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias. A prospective study using atrial pacing / K. Tanno, S. Ryu, N. Watanabe [et al.]. - Text : visual // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1854-1858.
263. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis / A.K. Gehi, R.H. Stein, L.D. Metz [et al.]. - Text : visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 1. P. 75-82.

264. Mitral and aortic valve sclerosis/calcification and carotid atherosclerosis: results from 1065 patients / A. Rossi, P. Faggiano, A.E. Amado [et al.]. - Text : visual // Heart Vessels. – 2014. – Vol.29, №6. – P. 776-783.
265. Mitral annulus calcification / Y. Abramowitz, H. Jilaihawi, T. Chakravarty [et al.]. - Text : visual // J Am Coll Cardiol. - 2015. - Vol.66, №17. - P. 1934-1941.
266. Momentum builds for a global response to rheumatic heart disease / K. Sliwa, A. White, P. Milan [et al.]. - Text : visual // Eur Heart J. – 2018. - Vol.48. - P. 4229-4232.
267. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine. - Text : visual // Med Care. – 1986. – Vol.24, №1. – P. 67-74.
268. Muhamed, B. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease / B. Muhamed, T. Parks, K. Sliwa. - Text : visual // Nat Rev Cardiol. – 2019.
269. Murberg, T.A. Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six year follow up study / T.A. Murberg, G. Furze. - Text : visual // Med Sci Monit. – 2004. – Vol.10, №12. – P. 643–648.
270. Muszkat, M. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure / M. Muszkat, C.M. Stein. - Text : visual // Clin Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 77, № 3. - P. 123–126.
271. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community / J.F. Avierinos, B.J. Gersh, L.J. Melton [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 2002. - Vol.106. - P. 1355-1361.
272. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins / A. Corsini, S. Bellosta, R.Baetta [et al.]. - Text : visual // Pharmacol Ther. – 1999. Vol. 84, № 3. – P. 413–428.
273. Nkomo, V.T. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa / V.T. Nkomo. - Text : visual // Heart. - 2007. - Vol.93. - P. 1510-1519.
274. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease. F. Coşan, B. Oku, A. Cakiris [et al.]. - Text : visual // Clin Rheumatol. – 2009. – Vol.28, №12. – P. 1385-1388.

275. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program / G.T. Ferguson, P.L. Enright, A.S. Buist, M.W. Higgins [et al.]. - Text : visual // Chest. – 2000. –Vol. 117, №4. – P.1146-1161.
276. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial / K. Hammermeister, G.K. Sethi, W.G. Henderson [et al.]. - Text : visual // J. Am. Coll.Cardiol. - 2000. - Vol.36. - P.1152-1158.
277. Pacanowski, A.M. ADRB1 Gene Summary / A.M. Pacanowski, J.A.Johnson. - Text : visual // Pharmacological reviews. – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 2–4.
278. Parvathy, U.T. Pulmonary function derangements in isolated or predominant mitral stenosis – Preoperative evaluation with clinico-hemodynamic correlation / U.T. Parvathy, R. Rajan, A.G. Faybushevich. - Text : visual // Interv Med Appl Sci. – 2014. – Vol.6, №2. P. 75–84.
279. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation / G.T. Wilkins, A.E. Weyman, V.M. Abascal [et al.]. - Text : visual // Br. Heart J. - 1988. - Vol.60. - P.299-308.
280. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial / M. Ben Farhat, M. Ayari, F. Maatouk [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 1998. - Vol.97. - P.245-250.
281. Percutaneous mitral commissurotomy for restenosis after surgical commissurotomy: late efficacy and implications for patient selection / B. Iung, E. Garbarz, P. Michaud [et al.]. - Text : visual // J. Am. Coll.Cardiol. - 2000. - Vol.35. - P. 1295-1330.
282. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation / H. Song, D.H. Kang, J.H. Kim [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 2007. – Vol.116 (Suppl.I). - P. 246-250.
283. Piérard, L. Stress testing in valve disease / L. Piérard, P.Lancellotti. - Text : visual // Heart. - 2007. - Vol.93. - P. 766-772.

284. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study / M.J. Pencina, R.B.Sr. D'Agostino, M.G Larson [et al.]. - Text : visual // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 24. – P. 3078-3084.
285. Prediction of long-term outcomes by signalaveragedelectrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction / J.A. Gomes, M.E. Cain, A.E. Buxton [et al.]. - Text : visual // *Circulation*. - 2001. – Vol. 104. – P. 436-441.
286. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery / F.H. Edwards, E.D. Peterson, L.P. Coombs [et al.]. - Text : visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol.37. - P. 885-92.
287. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.]. - Text : visual // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2008. – Vol.10, №5. – P. 348-354.
288. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study / T. Ikeda, H. Yoshino, K. Sugi [et al.]. - Text : visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2268-2274.
289. Predictors of Coronary and Carotid Atherosclerosis in Patients with Severe Degenerative Aortic Stenosis / B. Bobrowska, W. Zasada, A. Surdacki [et al.]. - Text : visual // *Int J Med Sci.* – 2013. - №10. – P. 1361-1366.
290. Predictors of surgery after percutaneous mitral valvuloplasty / A.D. Zimmet, A.A. Almeida, R.W. Harper [et al.]. - Text : visual // *Ann. Thorac. Surg.* - 2006. - Vol.82. - P. 828-833.
291. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study / C.W. Chiang, S.K. Lo, Y.S. Ko [et al.]. - Text : visual // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - Vol.128. - P.885-889.
292. Prevalence and Risk Factors of Sleep Disordered Breathing in Patients with Rheumatic valvular Heart Disease / N. Ding, B.-Q. Ni, X.-L. Zhang [et al.]. - Text : visual // *J Clin Sleep Med.* – 2013. – Vol.9, №8. – P. 781-787.

293. Prevalence of airflow obstruction in patients with stable systolic heart failure / M. Dalsgaard, L.L. Plesner, M. Schou [et al.]. - Text : visual // BMC Pulmonary Medicine. – 2017. – Vol.17. – P. 1-8.
294. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening / E. Marijon, P. Ou, D.S. Celermajer [et al.]. - Text : visual // N. Engl. J. Med. - 2007. - Vol.357. - P. 470-476.
295. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh- Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry / P.C. Negi, S. Sondhi, V. Rana [et al.]. - Text : visual // Indian Heart Journal. – 2018. – Vol.70. – P. 68–73.
296. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women / M.G. Modena, L. Bonetti, F. Coppi [et al.]. - Text : visual // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol.40. – P. 505.
297. Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure / W. Jiang, K. Kuchibhatla, M.S. Cuffe [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 2004. - Vol.110, №22. - P. 3452-3456.
298. Pulmonary function test in mitral valve disease / S.H. Mundhra, K.S. Mundhara, R.M. Thakkar [et al.]. - Text : visual // International Archives of Integrated Medicine. – 2015. – Vol.8, №2. – P. 24-29.
299. Pulmonary hypertension due to left heart disease / J.-L. Vachiéry, R.J. Tedford, S. Rosenkranz [et al.]. - Text : visual // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 53, №1. – P. 1-12.
300. Pulmonary hypertension in chronic heart failure: definitions, advances, and unanswered issues / E. Berthelot, F. Bauer, J.-C. Eicher [et al.]. - Text : visual // ESC Heart Failure. - 2018. - №5. - P. 755–763.
301. Pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction: differential diagnosis and management / N. Hussain, A. Charalampopoulos, S. Ramjug [et al.]. - Text : visual // Pulm Circ. - 2016. – Vol.6, №1. - P. 3-14.
302. Quality of life after successful percutaneous mitral commissurotomy; 3 years follow up study / M. Gouda, E. Hussin, M.M. Gad [et al.]. - Text : visual // Journal of Indian college of cardiology. – 2015. - №5. – P. 277 – 281.

303. Quality of life among patients with severe aortic stenosis / M.W.A.van Geldorp, H.J. Heuvelman, A.P. Kappetein [et al.]. - Text : visual // *Neth Heart J.* – 2013. – Vol.21, №1. – P. 21–27.
304. Quality of life in patients with rheumatic heart disease / A. Riaz, M.I. Hanif, I.H. Khan [et al.]. - Text : visual // *J Pak Med Assoc.* – 2018. – Vol.68, №3. – P. 370-375.
305. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F. Rochais, J.P. Vilardaga, V.O. Nikolaev [et al.]. - Text : visual // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117, №1. – P. 229-235.
306. Recommendations for chamber quantification / M.Roberto, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.]. - Text : visual // *European Journal of Echocardiography.* - 2006. - Vol.7. – P. 79–108.
307. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era / A. Bauer, P. Guzik, P. Barthel [et al.]. - Text : visual // *Eur. Heart J.* – 2005. Vol. 26, №8. – P. 755-761.
308. Relationship between infarction location and size to QT dispersion in patients with chronic myocardial infarction / N. Hashimoto, H. Musha, A. Ozawa [et al.]. - Text : visual // *Jpn Heart J.* – 2002. – Vol. 43, № 5, - P. 455-461.
309. Relationship of TNF-A-308, IL-10-1082 gene polymorphisms with the severity and susceptibility of rheumatic heart disease in Turkish children / H. Olgu, B. Sibel, E.-E. Nazan, A. Etem. - Text : visual // *Russ J Cardiol.* – 2014. – Vol.7. – P. 42–46.
310. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement / T.M. Dewey, D. Brown, W.H. Ryan [et al.]. - Text : visual // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2008. - Vol.135. - P. 180-187.
311. Remetz, M.S. Pulmonary and pleural complications of cardiac disease / M.S. Remetz, M.W. Cleman, H.S.Cabin. - Text : visual // *Clin. Chest. Med.* - 1989. - Vol.10. - P.545-559.
312. Rheumatic Fever: A Disease without Color / E.T. de Figueiredo, L. Azevedo, M.L. Rezende, C.G. Alves. - Text : visual // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019. - Vol.113, №3. – P. 345-354.

313. Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in the Americas, 1990–2017: a population-based study / P. Ordunez, R. Martinez, P. Soliz [et al.]. - Text : visual // *Lancet Glob Health*. – 2019. - №7. - P. e1388-e1397.
314. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges / L. M. T. B. Coelho, L.S.A. Passos, F.V. Guarçoni [et al.]. - Text : visual // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2019. - Vol.52. - P. e20180041.
315. Rheumatic heart disease in Uganda: predictors of morbidity and mortality one year after presentation E. Okello, C.T. Longenecker, A. Beaton [et al.]. - Text : visual // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17. - P. 1-10.
316. Rheumatic Heart Disease Severity, Progression and Outcomes: A Multi-State Model / J. Cannon, K. Roberts, C. Milne, J.R. Carapetis. - Text : visual // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. - Vol.6, №3. – P. 1-15.
317. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: Lessons from the EuroSCORE pilot program / F. Roques, S.A.M. Nashef, P. Michel [et al.]. - Text : visual // *J. Heart Valve Dis.* - 2001. - Vol.10. - P. 572-578.
318. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery / E.L. Hannan, C. Wu, E.V. Bennett [et al.]. - Text : visual // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. - Vol.83. - P.921-930.
319. Roberts, W.C. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically is a disease of the mitral valve / W.C. Roberts, R. Virmani - Text : visual // *Circulation*. - 1978. - Vol.57. - P.803-807.
320. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy / M.R. Gold, J.H. Ip, O. Costantini [et al.]. - Text : visual // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 2022-2028.
321. Roth, B.L. Drugs and valvular heart disease / B.L. Roth. - Text : visual // *N. Engl J. Med.* - 2007. - Vol.356. - P. 6-9.

322. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction / J. Bigger, J. Fleiss, R. Steinman [et al.]. - Text : visual // *Circulation*. - 1995. - №7. - P. 1936–1943.
323. Sabbagh, A.E. Clinical Conundrum of Coronary Artery Disease and Aortic Valve Stenosis / A.E. Sabbagh, R.A. Nishimura. - Text : visual // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. -№6. - P. e005593.
324. Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: the Addis Ababa communique / D. Watkins, L. Zuhlke, M. Engel [et al.]. - Text : visual // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2016. – Vol. 27, №3. – P. 184-187.
325. Seventeen years' clinical and echocardiographic follow up of mitral balloon valvuloplasty in 520 patients, and predictors of long-term outcome / M.E. Fawzy, M. Shoukri, J. Al Buraiki [et al.]. - Text : visual // *J. Heart Valve Dis.* - 2007. - Vol.16. - P.454-460.
326. Sharma, S.K. A Clinical Evaluation of Atrial Fibrillation in Rheumatic Heart Disease / S.K. Sharma, S.H. Verma. - Text : visual // *J Assoc Physicians India*. – 2015. – Vol.63, №6. – P. 22-25.
327. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction / K. Hoshida, Y. Miwa, M. Miyakoshi [et al.]. - Text : visual // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, № 2. P. 432-438.
328. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.]. - Text : visual // *Eur. Respir. J.* – 2005, - Vol. 26. – P. 319-338.
329. Sticchi, A. Mitral valve stenosis: epidemiology and causes in elderly patients / A. Sticchi. - Text : electronic // *E-Journal of Cardiology Practice*. – 2018. - Vol.16, №17.
330. Sutaria, N. Long term outcome of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients aged 70 and over / N. Sutaria, A.T. Elder, T.R.D. Shaw. - Text : visual // *Heart*. - 2000. - Vol.83. - P.433-8.
331. Systematic review on the quality of life benefits after aortic valve replacement in the elderly / L. Shan, A. Saxena, R. McMahon [et al.]. - Text : visual // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. - 2013. - Vol.145. - P. 1173-1189.

332. Talwar, K.K. Predictors of mortality in chronic rheumatic heart disease / K.K. Talwar, A. Gupta. - Text : visual // Indian J Med Res. - 2016. - Vol.144, №3. - P. 311-313.
333. Temporal trends in percutaneous mitral commissurotomy over a 15-year period / B. Iung, A. Nicoud-Houel, O. Fondard [et al.]. - Text : visual // Eur. Heart J. - 2004. - Vol.25. - P. 702-708.
334. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in heart failure / M. Zaczewski-Jakubiak, S. de Denus, M.P. Dube [et al.]. - Text : visual // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2008. - Vol.65, №5. - P. 742-751.
335. Ten-year trends in heart valve replacement operations / V.H. Thourani, W.S. Weintraub, J.M. Craver [et al.]. - Text : visual // Ann. Thorac. Surg. - 2000. - Vol.70. - P. 448-455.
336. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G.H.Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson [et al.]. - Text : visual // Can Med Assoc J. - 1985. - Vol.132, №8. - P. 919-923.
337. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention / O. Costantini, S.H. Hohnloser, M.M. Kirk [et al.]. - Text : visual // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol. 53. P. 471-479.
338. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis / M. Cheng, X. Lu, J. Huang [et al.]. - Text : visual // Eur J Heart Fail. - 2014. - Vol.16, №12. - P. 1317-1322.
339. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension / F. Pineiro, V. Gil, M. Donis [et al.]. - Text : visual // Aten Primaria. - 1997. - Vol.19, №7. - P. 372-374.
340. Three-dimensional evaluation of the mitral valve area and commissural opening before and after percutaneous mitral commissurotomy in patients with mitral stenosis / D. Messika-Zeitoun, E. Brochet, C. Holmin [et al.]. - Text : visual // Eur. Heart J. - 2007. - Vol.28. - P.72-79.

341. TLR stimulation modifies B_LY_S receptor expression in follicular and marginal zone B cells / L.S. Treml, G. Carlesso, K.L. Hoek [et al.]. - Text : visual // J. Immunol. - 2007. - Vol. 178, № 12. - P. 7531-7539.
342. TLR4 polymorphism and atherogenesis / S. Kiechl, E. Lorenz, M. Reindl [et al.]. - Text : visual // N. Eng. J. Med. - 2002. - Vol. 347, № 3. - P. 185-192.
343. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences / B.J. Bouma, R.B.A. Van den Brink, J.H.P. Van der Meulen [et al.]. - Text : visual // Heart. - 1999. - Vol.82. - P. 143-148.
344. Turbulence jump - a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients / A. Berkowitsch, N. Guettler, T. Neumann [et al.]. - Text : visual // European Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 2941.
345. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test / T. Nieminen, T. Lehtima, J. Viik [et al.]. - Text : visual // Eur. Heart J. - 2007. Vol. 28. - P. 2332-2337.
346. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test (As a part of FINCAVAS) / T. Nieminen, R. Lehtinen, J. Viik [et al.]. - Text : visual // Eur Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 2332-2337.
347. Vahanian, A. Mitral valvuloplasty. In Topol E (ed.) Textbook of Interventional Cardiology, 5th edn. / A. Vahanian, B. Cormier, B. Iung. - Philadelphia, P A: Saunders Elsevier. - 2007. - P.879-893. - Text : visual.
348. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy / M.C. Hull, C.G. Morris, C.J. Pepine [et al.]. - Text : visual // JAMA. - 2003. - Vol.290. - P. 2831-2837.
349. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac [et al.]. - Text : visual // Circulation. - 2005. - Vol.111. - P. 310-314.
350. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? / M. Canepa, P.E. Zambito, V. Brusasco [et al.]. - Text : visual // Eur J Heart Fail. - 2017. - Vol.19. - P. 1222-1229.

351. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome / I.F. Palacios, P.L. Sanchez, L.C. Harrell [et al.]. - Text : visual // *Circulation*. - 2002. - Vol.105. - P. 1465-1471.
352. White, L.H. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea / L.H. White, T.D. Bradley. - Text : visual // *J Physiol*. - 2013. - Vol.591, №5. - P. 1179-1193.
353. Widmer, R.J. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease / R.J. Widmer, A. Lerman. - Text : visual // *Glob Cardiol Sci Pract*. - 2014. - №3. - P. 291-308.
354. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization / - Text : visual // *Soc Sci Med*. - 2005. - Vol.41, №10. - P. 1403-1409.
355. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith. - Text : visual // *Acta Psychiatr Scand*. - 1983. - Vol.67. - P. 361-370.
356. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity / S.B. Pereira, M.W. Velloso, S. Chermont [et al.]. - Text : visual // *Mol Med Rep*. - 2013. - Vol. 7, №1. - P. 259-265.