

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Рязань – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Якушин Сергей Степанович**

Официальные оппоненты:

Белов Борис Сергеевич, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии

Будневский Андрей Валериевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 7/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Распространенность хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) в настоящее время невысока, однако вопросы течения 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 и выросла распространенность дегенеративных поражений клапанов. Тем не менее, несмотря на значительное снижение регистрируемых случаев острой ревматической лихорадки, количество пациентов с ХРБС не уменьшается за последнее время (Jung B. et al., 2003) и распространенность ХРБС среди пациентов с КБС достигает 22% (Jung B. et al., 2014). Являющийся основным клиническим проявлением ХРБС – митральный стеноз (МС) по прежнему приводит к существенному увеличению заболеваемости и смертности во всем мире (Jung B. et al., 2003; Rizvi S. et al., 2004; Nkomo V., 2007; Marijon E. et al., 2007). По данным Всемирной организации здравоохранения ХРБС страдает до 33 миллионов человек в мире, а в 2015г. ХРБС привела к 305 000 случаям смерти (Доклад Секретариата Всемирной организации здравоохранения, 2017). 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 (Guazzi M. et al., 2012; Negi P. et al., 2002).

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 (Кэмм Дж. и др., 2013). Но эти данные получены

около 20 лет назад и реальной картины прогрессирования изменений в сердце при ХРБС, изменений электрокардиограммы (ЭКГ), в том числе 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, инфарктом миокарда и генами фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интрелейкином-10 (IL) (Коненков В.И. и др., 2014), атеросклерозом и IL-17A (Шумилов Д.С. и др., 2016), полиморфизмом M235T и A1166C с артериальной гипертензией (Van Geel P. et al., 2000; Sethi A. et al., 2003). Однако, основные работы по полиморфизму генов посвящены ХСН, обусловленной артериальной гипертензией или коронарной болезнью сердца (Mulder H. et al., 2003). Исследования по ХРБС, в том числе показывающих влияние полиморфизма генов при КБС, единичные (Guilherme L. et al., 2001) и связаны в основном с HLA (Guilherme L. et al., 2007; Muhamed B. et al., 2019).

Важным моментом является оценка синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), который у пациентов с ХСН может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность (Nakamura S. et al., 2014; Lurie A., 2011). Основные работы по СОАС посвящены пациентам с гипертензией и атеросклерозом коронарных артерий (Коновалова К.И. и др., 2017; Медведева Е.А. и др., 2018), мало внимания уделяется распространенности и динамике СОАС при КБС. Работ по изучению СОАС при ХРБС в доступной литературе немного (Asker M. et al., 2015; Ding N. et al., 2013).

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 (Dalsgaard M. et al., 2017), 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 (Abraham W. et al., 2016; Санера М. et al., 2017), особенно в сочетании с дисфункцией правых

отделов сердца (Melenovsky V. et al., 2015). При ХРБС оценка ФВД остается недостаточно освященной или выполненной на небольших группах пациентов (Шостак Н.А. и др., 2011).

Важным моментом является оценка эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая рассматривается в качестве фактора риска смерти пациентов с ХСН (Katz S. et al., 2005), однако, основные работы проведены у пациентов с коронарным атеросклерозом и артериальной гипертензией (Недогода С.В., 2010). Исследований, посвященных оценке ЭД у п пациентов с КБС и оценивающих распространенность атеросклероза у таких больных немного (Жернакова Ю.В. и др., 2014; Emren **Ошибка! Источник ссылки не найден.**Z. et al., 2014; Vobrowska B. et al., 2013).

Отдельным аспектом оценки сердечно-сосудистых пациентов является изучение variability сердечного ритма (ВСР). Невосприимчивость к вегетативным стимулам приводит к повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий (Tanno K. et al., 2004). ХСН сопровождается как снижением симпатоингибиторных рефлексов, так и повышением симпатовозбуждающих рефлексов (Конради А.О., 2013). Выраженное снижение показателей ВСР отмечается при декомпенсации ХСН, а в случае эффективной терапии улучшается до показателей компенсированных пациентов (Rydlewska A. et al., 2001), но вопросы ВСР у пациентов с ХРБС мало изучены (Malik M. et al., 1996).

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 (Arnaz A. et al., 2017; Goldsmith R. et al., 2001). 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 (Скурихина О.Н. и др. 2009), а распространенность тревожно-депрессивных расстройств и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями известна давно (Маколкин В.И., 2009; Нуралиева Н.Ф. и др. 2014). Однако, работы по динамическому

наблюдению за пациентами с ХСН вследствие КБС и частоте встречаемости тревоги и депрессии у таких пациентов немногочисленны (Khan S. et al., 2016).

Вопросы медикаментозной терапии в действующих руководствах по КБС и ХСН описаны в аспекте подготовки к хирургическому вмешательству, не осящая аспекты длительного применения терапии. Однако, в реальной клинической практике у больных ХРБС и ХСН медикаментозная терапия занимает весьма существенное место. Показания к хирургическому лечению четко определены в действующих рекомендациях, а вот вопросы медикаментозной терапии при ХРБС, особенно оценка влияния на прогноз, практически не изучены.

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% (Horskötte D. et al., 1991). Эти данные не учитывают развитие ФП, ЛГ и функциональный класс (ФК) ХСН, а также вклада 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 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 ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (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 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, 12.03.2009г.); 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, 17.04.2019г.); V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 10.10.2019г.); VII ежегодной межрегиональной конференции «Коморбидные терапевтические заболевания в гериатрической практике» (Рязань, 18.10.2019г.).

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

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 464 пациента с диагнозом ХРБС, из этих исследуемых выделено 260 пациентов с МС; 81 исследуемый с недостаточностью митрального клапана (НМК); 103 со стенозом аортального клапана (АК) (у 20 из которых в последующем определен двустворчатый аортальный клапан) и 20 с недостаточность аортального клапана. В группе 260 исследуемых с ХРБС выделялись пациенты с комбинированным митрально-аортальным стенозом – 69 пациентов. В группе пациентов только со стенозом аортального клапана, без формирования МС установку диагноза ХРБС можно считать ошибочной. Это были или пациенты с ДАК, или больные с формирующимся кальцинированным аортальным стенозом (АС). Также большую группу 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 МС 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.

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% 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.

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

Методы исследования

Измерение АД, ЧСС, роста, массы тела проводилось с помощью стандартного поверенного оборудования. Тест 6-минутной ходьбы выполнялся по стандартной методике (Guyatt G. et al., 1985).

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 ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Для инструментального обследования использовались: трансторакальная ЭхоКГ и ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи, выполняемые по

стандартной методике. ХМЭКГ с оценкой ЭКГ высокого разрешения, изучением СОАС и ВСР (с оценкой во временной и в частотной области (Singh N. et al., 2018)) проводилось с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р» и кардиорегистратора «Кардиотехника-04-АД-3» с обработкой данных в программе KTRResult 2. ФВД изучалась на спирометре Spirolab II по стандартной методике (Чучалин А.Г. и др., 2011). Эндотелиальная функция: оценка ЭД проводилась с помощью компьютерного фотоплетизмографа (на аппарате «АнгиоСкан01») по стандартной методике (Парфенов А.С., 2012).

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36 v.1 (Short Form Medical Outcomes Study) с обработкой баллов по 8 шкалам, формирующим два суммарных измерения: физический компонент здоровья (ФКЗ) и психический компонент здоровья (ПКЗ). (Амирджанова В.Н. и др., 2008). Опросник для кардиомиопатии - KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) с оценкой шести доменов и двух суммарных показателей: функциональный статус (ФС) и суммарный клинический показатель (СКП) (Green C. et al., 2000). Третьим опросником стал MHFLQ (Minnesota questionnaire for the quality of life of patients with CHF). Также был использован опросник EuroQol Group - EQ-5D (Brooks R., 1996; Dolan P., 1997). В оценке тревоги и депрессии применялись три опросника (шкалы): госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A. et al., 1983); шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D): (Lewinsohn P. et al., 1997); шкала тревоги Спилбергера (STAI) с оценкой с оценкой реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) (Jiang W. et al., 2004).

Статистическая обработка данных

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: М (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 Левина. 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика показателей исследуемых на фоне прогрессирования сердечного порока

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, $p=0,004$.

Таблица 1 - Динамика ЭхоКГ показателей за 10 лет

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

Результаты динамики ЭхоКГ за 10 лет представлены в таблице 1, 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. По данным лабораторных анализов не получено никаких подтверждений за активный воспалительный процесс.

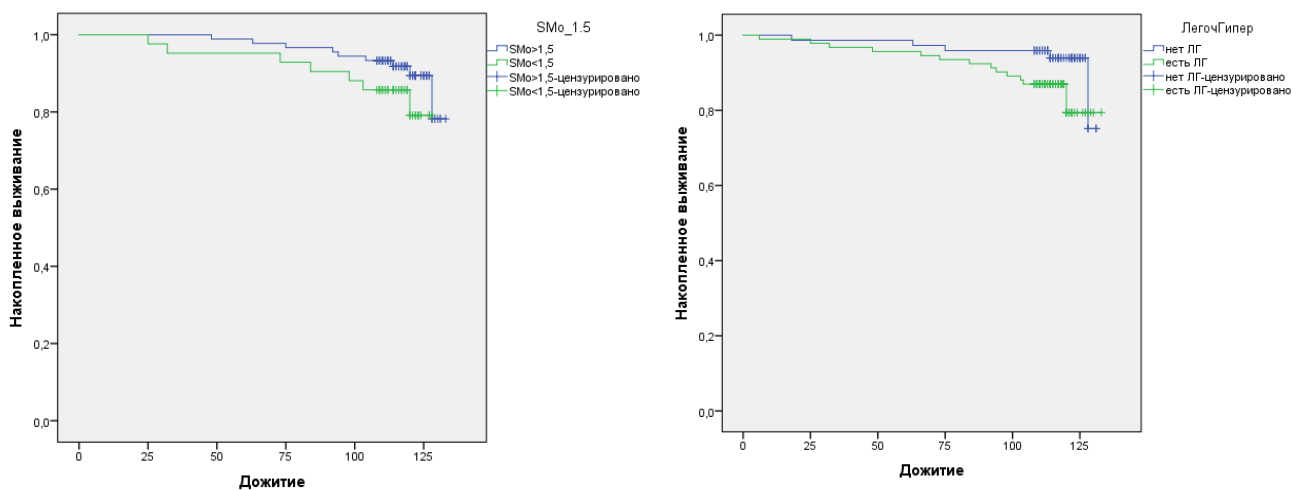


Рисунок 1 - Влияние на выживаемость SMO и ЛГ

Среднее время, свободное от исхода для исследуемых с SMO<1,5см² 119,07 (125,09;131,43) месяца, для SMO>1,5см² 128,26 (125,09;131,43) месяца (рис. 1). Выживаемость с SMO<1,5см² - 83,3%; с SMO>1,5см² - 90,0%. Вероятность дожития для SMO<1,5см² 0,791±0,081 (SE); для SMO>1,5см² 0,782±0,110 (SE).

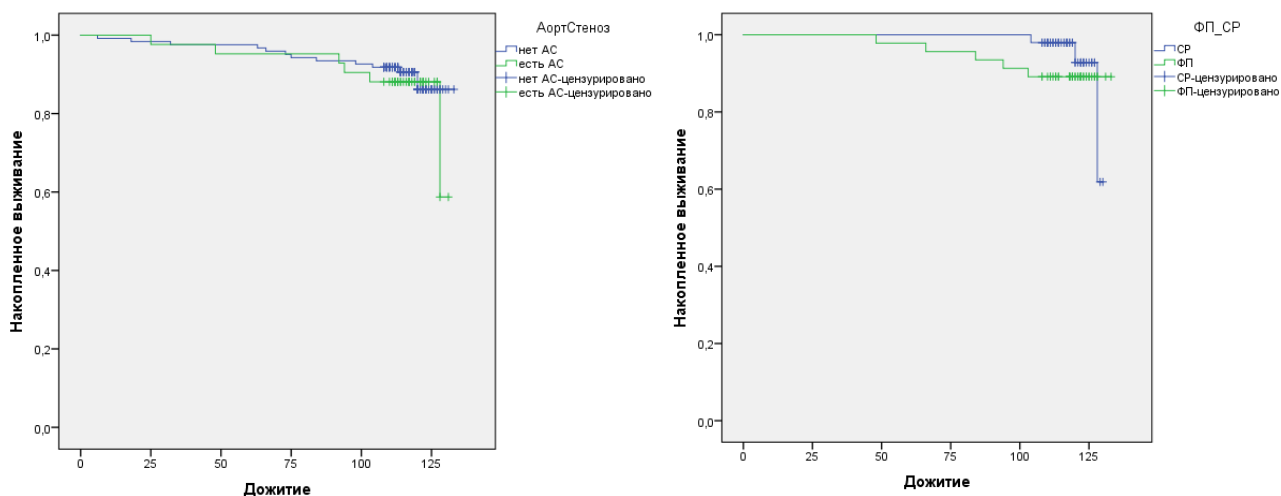


Рисунок 2 - Влияние на выживаемость АС и ФП

Логранговый критерий: χ^2 -3,527, $p=0,060$; выявляющий ранние межгрупповые различия критерий Бреслоу - χ^2 -3,932, $p=0,047$; выявляющий поздние межгрупповые различия критерий Tarone-Ware - χ^2 -3,868, $p=0,049$. 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. 1). Выживаемость 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, более точно выявляющий поздние различия - χ^2 -6,776, $p=0,009$; критерий Бреслоу - χ^2 -7,336, $p=0,007$; критерий Tarone-Ware - χ^2 -7,566, $p=0,006$.

Среднее время, свободное от исхода для исследуемых с ХРБС, которые в дополнение к МС имели АС - 123,14 (116,52;129,77) месяца, ХРБС без АС - 126,37 (122,49;130,24) месяца (рис. 2). Выживаемость пациентов 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 (χ^2 -0,615, $p=0,433$); критерий Бреслоу (χ^2 -0,462, $p=0,497$); критерий Tarone-Ware (χ^2 -0,408, $p=0,523$). Среднее время, свободное от исхода для ФП - 127,13 (121,92;132,34) месяца, для СР - 128,34 (126,67;130,01) месяца (рис. 2). Выживаемость 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, $p=0,064$).

Полиморфизм генов у больных с ХРБС

У исследуемых гетерозигот TNF- α G308A на ЭхоКГ (табл. 2) 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 SМo ($1,52 \pm 0,04$ (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; у гетерозигот TNF- α G308A 349,85 (325,42;374,27) метра, но разница была статистически незначима ($p=0,092$).

Таблица 2 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме TNF- α G308A

Показатели ЭхоКГ	TNF- α G308G М (95% ДИ)	TNF- α G308A М (95% ДИ)	TNF- α A308A М (95% ДИ)	p
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

Таблица 3 - 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
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

При оценке полиморфизма гена IL-10 (табл. 3) 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 гипертрофии 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 4 - 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
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. 4), 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 у 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.

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. 5) 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 5 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Thr174Met

Показатели ЭхоКГ	Thr174Thr М (95% ДИ)	Thr174Met М (95% ДИ)	Met174Met М (95% ДИ)	p
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) $см^2$), а максимальная площадь в группе гомозигот Met174Met (1,95 (1,69;2,21) $см^2$). 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.

У гетерозигот Met235Thr (табл. 6) 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 ($B=0,296$, $p=0,011$, $R^2=0,208$), не достигая значимости для группы Met235Thr ($p=0,057$).

Таблица 6 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Met235Thr

Показатели ЭхоКГ	Met235Met М (95% ДИ)	Met235Thr М (95% ДИ)	Thr235Thr М (95% ДИ)	p
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

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 SМо ($p=0,958$) 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.

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.

Таблица 7 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме A1166C

Показатели ЭхоКГ	A1166A М (95% ДИ)	A1166C М (95% ДИ)	C1166C М (95% ДИ)	p
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
SМо, 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

По ЭхоКГ показателям (табл. 7) 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 SМо (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.

В группе исследуемых, гомозиготных по Gly49Gly (табл. 8) отмечались как минимальные линейные размеры левых отделов сердца (ЛП - 4,68±0,06 (SEM) см; КДР - 5,35±0,08 (SEM) см; КСР - 3,49±0,04 (SEM) см), ПЖ - 2,78±0,07 (SEM) см, так и наименьшие значения ТМЖП - 0,95±0,01 (SEM) см, и ТЗСЛЖ - 0,96±0,02 (SEM) см. Разницы между группами исследуемых по SMo не получено. У гомозигот Ser49Ser, наоборот, были наибольшие линейные размеры ЛП - 5,65±0,09 (SEM) см, ПЖ - 3,23±0,10 (SEM) см, максимальные значения миокарда ЛЖ (ТМЖП - 1,18±0,07 (SEM) см; ТЗСЛЖ - 1,15±0,06 (SEM) см) и показатели давления на ТК - 37,33±1,75 (SEM) мм рт.ст.

Таблица 8 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Gly49Ser

Показатели ЭхоКГ	Gly49Gly М (95 % ДИ)	Gly49Ser М (95 % ДИ)	Ser49Ser М (95 % ДИ)	p
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

В группе исследуемых, гомозиготных по Arg389Arg (табл. 9), отмечались наибольшие линейные размеры левых отделов сердца (ЛП - 5,63±0,12 (SEM) см; КДР - 5,97±0,20 (SEM) см; КСР - 3,97±0,16 (SEM) см) и ПП 5,25±0,09 (SEM) см.

С другой стороны, у гомозигот Gly389Gly были не только минимальные значения размеров ЛЖ (КДР - 5,43±0,06 (SEM) см; КСР - 3,49±0,05 (SEM) см), но и наибольшие размеры ПЖ - 2,82±0,05 см и показатели гипертрофии ЛЖ (ТМЖП - 1,07±0,03 (SEM) см, и ТЗСЛЖ 1,08±0,03 (SEM) см). В группе гетерозигот Gly389Arg значения размеров ЛЖ (КДР - 5,60±0,08 (SEM) см; КСР - 3,78±0,07 (SEM) см) также преобладали над гомозиготами Gly389Gly.

Таблица 9 - Показатели ЭхоКГ при полиморфизме Gly389Arg

Показатели ЭхоКГ	Gly389Gly	Gly389Arg	Arg389Arg	p
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

Статистически значимой разницы между группами исследуемых по SMO не было, хотя минимальная площадь была у исследуемых гомозигот Arg389Arg 1,38±0,13 (SEM) см².

СОАС и ФВД у исследуемых с ХРБС и ХСН

По результатам кардиореспираторного мониторинга исследуемые были разделены на четыре группы: с нормальным значением индекса апноэ/гипопноэ (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).

Выполнение ЭхоКГ (табл. 10) и оценка результатов в группах 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.

Таблица 10 - 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
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

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. 11). Однако, статистически значимое увеличение получено только для количества эпизодов обструктивного апноэ сна.

Большинство показателей ФВД (табл. 12) 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 SMO (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), $p=0,018$, $R^2=0,014$).

Таблица 11 - 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

Таблица 12 - 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
ЖЕЛ, %	89,73±20,93	80,01±30,15	9,72 (5,01;14,43)	0,001
МВЛ, %	64,90±19,86	60,65±21,30	4,25 (1,62;6,88)	0,002

Эндотелиальная функция и атеросклероз артерий у пациентов с ХРБС

Частота выявления ЭД по крупным проводящим артериям составила - 64,9%, по мелких резистивных артериям и артериолам - 67,6%, без существенной динамики за пять лет наблюдения. По результатам окклюзионной пробы (табл. 13) 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).

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 %), $\chi^2=6,498$, $p=0,011$.

Таблица 13 - ЭД 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±0,28	1,83±0,74	1,66±0,58	1,70±0,53	0,003
Сдвиг фаз между каналами, мс	-6,59±7,10	-6,43±8,32	-6,27±8,60	-9,30±3,21	0,795
AIp75, %	14,8±7,3	14,2±11,4	11,6±13,5	11,95±10,4	0,393
Возраст сосудистой стенки, лет	61,7±13,4	82,8±8,4	68,3±17,0	64,5±8,0	0,165

Вариабельность сердечного ритма и ее динамика у исследуемых с ХРБС

Оценка динамики ВСР у пациентов с ХРБС, которые сохраняли синусовый ритм, показало снижение значений временного анализа ВСР (табл. 14): SDNN на 4,14 мс, rMSSD на 2,07 мс, SDANN на 2,85 мс.

Таблица 14 - Динамика показателей ВСР у больных с ХРБС

Показатели ВСР	Исходные значения M±SD	Через 10 лет M±SD	Разность показателей M (95% ДИ)	p
SDNN (мс)	122,88±42,68	118,56±40,16	4,14 (-0,62;9,25)	0,086
rMSSD (мс)	33,00±20,75	30,93±14,19	2,07 (-1,02;5,17)	0,188
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

Эти изменения, однако, были статистически не значимы. 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. Важно, что показатели ВСР различались в зависимости от ФК ХСН, определяемого по тесту 6-минутной ходьбы (табл. 15).

Таблица 15 - Значения ВСР в зависимости от ФК ХСН

Показатели ВСР	ФК I M±SD	ФК II M±SD	ФК III M±SD	p
SDNN (мс)	134,88±48,54	121,67±46,87	139,50±40,63	0,057
rMSSD (мс)	27,13±15,34	28,85±13,48	44,83±25,92	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

Показатели индекса rMSSD, отражающего 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.

Качество жизни, тревога, депрессия у пациентов с ХРБС

Оценка показателей качества жизни продемонстрировала снижение значений без значимой динамики за 10 лет по суммарным шкалам SF36, KCCQ СКП и опроснику EQ-5D (табл. 16). Значение MHFLQ продемонстрировало улучшение качества 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 и одному домену KCCQ.

Исходно у исследуемых с ХРБС (табл. 17) 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».

Таблица 16 - Динамика показателей качества жизни за 10 лет

Опросники качества жизни	Исходно М±SD	Через 10 лет М±SD	Разница за 10 лет М (95% ДИ)	р
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 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
KCCQ ФС	46,02±16,40	42,23±16,43	3,78 (1,95;5,62)	0,001
KCCQ 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

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 17 - Динамика тревоги и депрессии за 10 лет

Шкалы тревоги и депрессии	Исходные данные М±SD	Через 10 лет М±SD	Разница за 10 лет М (95% ДИ)	р
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

Влияние медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока на течение ХРБС

Дистанция теста 6-минутной ходьбы хотя и была максимальной в группе, не получавших иАПФ/БРА (369,44 (347,01;391,86) метра), в группе иАПФ -

328,72 (313,27;344,18) метра и БРА - 320,75 (303,68;337,83) метра, значимой разницы между группами не получено ($p=0,104$). Сравнение в динамике показателей ЭхоКГ у исследуемых без терапии иАПФ/БРА (и получавших иАПФ/БРА) продемонстрировало замедление дилатации ЛП ($0,29\pm 0,65$ см ($0,055\pm 0,35$ см)), $p=0,022$ и снижения ФВ ($3,14\pm 4,50\%$ ($0,49\pm 8,26\%$)), $p=0,041$. По остальным показателям в динамике значимой разницы не получено: КДР $0,077\pm 0,41$ см ($0,034\pm 0,52$ см), $p=0,610$; КСР $0,14\pm 0,28$ см ($0,035\pm 0,546$ см), $p=0,229$; ПЖ $0,29\pm 1,23$ см ($0,059\pm 0,42$ см), $p=0,226$.

По показателям качества жизни большинство шкал (доменов) SF36 и KCCQ, в том числе KCCQ СКП (43,33 (32,38;54,28)), и по MHFLQ (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 и низкую оценку пациентом состояния здоровья, сопровождающиеся тревожными и депрессивными переживаниями. Что подтверждалось доменами KCCQ и наименьшими показателями по физическим и социальным ограничениям. При этом в целом пациенты с ХРБС, получавшие БРА имели наилучшие показатели качества жизни. Возможно, свое влияние оказывала известная хорошая переносимость этой группы препаратов.

Дистанция теста 6-минутной ходьбы группе без бета-адреноблокаторов (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 в группе без β а/б (и получавших β а/б) значимо различались по показателям: ЛП 4,96 (4,78;5,13) (5,16 (5,07;5,25)) см, $p=0,022$; ПП 4,51 (4,38;4,64) (5,16 (5,01;5,31)) см, $p=0,001$; ФВ 57,77 (55,31;60,23) (60,24 (58,99;61,50))%, $p=0,049$. Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила в группе без спиронолактона 311,21 (288,46;333,96) метра, а в группе, получавших спиронолактон 335,46 (322,22;348,71) метра, $p=0,093$. По значениям ЭхоКГ в группе без спиронолактона (и получавших спиронолактон) разница была по показателям: КДР 5,64 (5,48;5,80) (5,40 (5,33;5,47)) см, $p=0,002$; ПП 4,47 (4,33;4,60) (5,07 (4,94;5,21)) см, $p=0,001$.

Оценка модели пропорциональных рисков Кокса для изучения влияния на выживаемость терапии основными лекарственным препаратами для ХСН получены следующие данные: 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)).

При сравнении значений ЭхоКГ оказалось, что у оперированных значимо больше были размеры ЛП - 0,16 см (ОШ 1,522 (1,278;1,814), $p=0,001$). Это может быть связано с более тяжелым 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 $29,22 \pm 0,56$ (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), $p=0,001$.

Таблица 18 - Разности показателей ЭхоКГ и ФВД у оперированных и неоперированных исследуемых в динамике

Показатели ЭхоКГ и ФВД	Неоперированные M±SD	Оперированные M±SD	p
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

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. 18) в динамике у пациентов, подвергшихся оперативной коррекции порока и без оперативной коррекции.

Сравнение показателей качества жизни по EQ-5D не выявило различий по «индексу здоровья», а показатели ВАШ-EQ-5D демонстрировали значимо лучшее качество жизни в группе оперированных исследуемых ($54,83 \pm 1,29$ (SEM)). Суммарные показатели SF-36 хотя и были лучше в группе оперированных, статистической значимости не достигали. Оба суммарных показателя KCCQ демонстрировали значимое улучшение качества жизни у оперированных исследуемых с ХРБС: по ФС KCCQ $45,90 \pm 1,42$ (SEM) и по СКП KCCQ $54,39 \pm 1,34$ (SEM). Интересно, что MHFLQ хотя и имел лучшие значения качества жизни в группе оперированных ($46,61 \pm 1,61$ (SEM)), разница была незначима. По результатам сравнения опросников тревоги и депрессии не получено значимой разницы между показателями, которые по опроснику HADS и CES-D были близки, а показатели ЛТ ($45,16 \pm 13,02$) и РТ ($39,22 \pm 9,20$) по STAI были меньшими, чем у неоперированных пациентов.

Значения BCP в оцениваемых группах демонстрировали незначимое снижение общего тонуса ВНС по SDNN $112,62 \pm 5,84$ (SEM) мс и повышение парасимпатического тонуса rMSSD $32,69 \pm 1,81$ (SEM) мс в группе оперированных. А вот симпатический тонус был значимо ниже: SDANN $96,92 \pm 5,49$ (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 $1538,38 \pm 167,91$ (SEM) мс², (LF $655,92 \pm 69,60$ (SEM) мс²), (HF $250,00 \pm 32,27$ (SEM) мс²).

Выживаемость больных с ХРБС

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. 3). Неоперированных выживших было 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 ($\chi^2-2,401$, $p=0,301$). Среднее время, свободное от исхода для всех пациентов - 125,83 (123,417;128,24) месяца (рис. 3), а выживаемость - 88,5%. Вероятность дожития $0,773 \pm 0,067$ (SE). Вероятность дожития 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 ($\chi^2-6,725$, $p=0,081$).

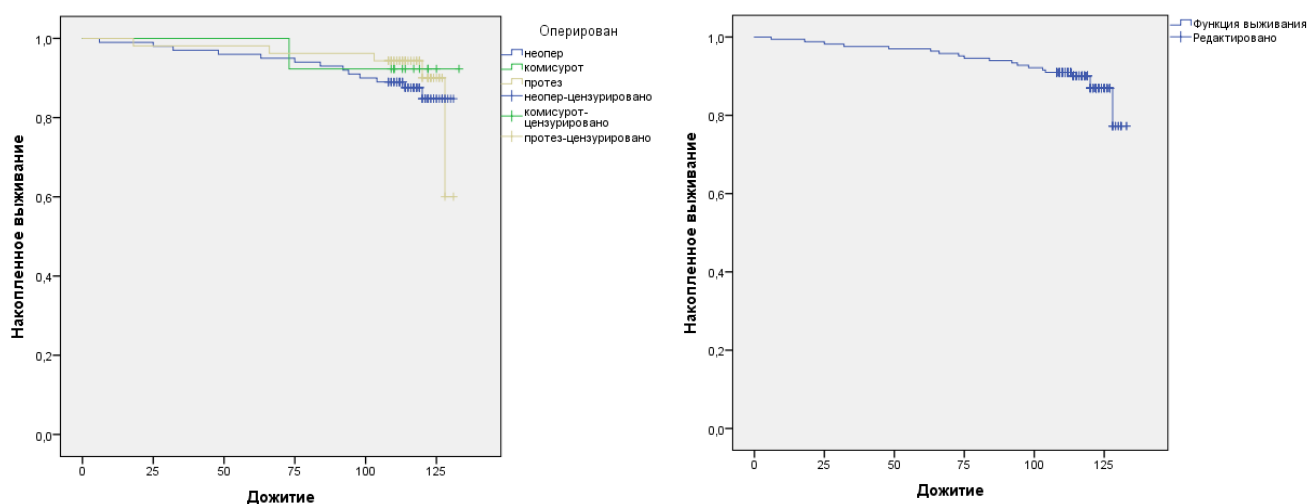


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов с ХРБС и выживаемость в зависимости оперативной коррекции порока

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 ($p=0,016$).

Значения ЭхоКГ в сравниваемых группах отличались в пользу больших линейных размеров у умерших (табл. 19): 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 отмечена значимость по логистической регрессии ($p=0,034$, ОШ 1,454 (1,029;2,055)), как и для ПЖ ($p=0,026$, ОШ 2,364 (1,110;5,034)) и давления на ТК ($p=0,001$, ОШ 1,049 (1,029;1,069)). Разницы по степени регургитации на МК и АК не было. У умерших также была значимо меньшая SMO - $1,42\pm 0,44$ см², в отличие от выживших - $1,75\pm 0,53$ см² и оценка логистической регрессии, в отличие от исходной, продемонстрировала значимость ($p=0,001$, ОШ 0,280 (0,136;0,580)). Проведение оценки модели пропорциональных рисков Кокса продемонстрировало значимость критерия Вальда для SMO – 5,938 ($p=0,015$, ОР 0,301 (0,115;0,791)) и давления на ТК - 23,752 ($p=0,001$, ОР 1,053 (1,031;1,075)).

Анализ ЭКГ высокого разрешения по ТСР демонстрировал лучшие показатели ТО $-0,27\pm 0,71\%$ и TS $2,27\pm 1,04$ мс/RR в группе умерших, последний был значимым при оценке регрессии ($p=0,005$, ОШ 0,505 (0,312;0,818)).

Таблица 19 - Показатели ЭхоКГ у выживших и умерших пациентов

Показатели ЭхоКГ	Выжившие ХРБС M±SD	Умершие ХРБС M±SD	p
ЛП, см	5,07±0,89	5,44±0,62	0,001
КСР 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

По ППЖ (табл. 20) значимых различий не было, хотя в группе умерших значения были несколько ниже, логистический регрессионный анализ показал значимую зависимость по TotQRSF ($p=0,008$, ОШ 1,026 (1,007;1,046)) и LAS40 ($p=0,029$, ОШ 0,964 (0,933;0,996)).

Таблица 20 - ЭКГ высокого разрешения у умерших и выживших исследуемых

Показатели ЭКГ	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±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
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

Показатель QTc в этой группе также был ниже 404,07±3,86мс. А значения QTd 21,47±11,87 и QTp 90,20±19,18 были значимо выше у умерших пациентов. При оценке логистической регрессии значимость выявлена для QTc ($p=0,011$, ОШ 0,988 (0,978;0,997)) и QTp ($p=0,001$, ОШ (В) 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±67,19 мкВ. По модели пропорциональных рисков Кокса значимость критерия Вальда получена для: TS 3,954 ($p=0,047$; ОР 0,374 (0,142;0,986)) и QTd 9,395 ($p=0,002$, ОР 1,062 (1,022;1,104)).

Таблица 21 - Показатели ВСР у выживших и умерших пациентов

Показатели ВСР	Выжившие ХРБС М±SD	Умершие ХРБС М±SD	p
SDNN (мс)	121,37±37,82	75,67±20,35	0,001
rMSSD (мс)	31,29±13,99	24,00±8,66	0,016
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

Сравнение значений ВСР продемонстрировало значимое различие по временным показателям (табл. 21). 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. 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 при регрессионном анализе (p=0,016, ОШ 0,996 (0,993;0,999)).

Таблица 22 - 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
ЖЕЛ, %	81,69±29,60	49,25±11,60	0,001
МВЛ, %	62,79±21,58	37,25±13,29	0,001

Показатели ФВД (табл. 22) демонстрировали низкие значения рестриктивных и обструктивных значений спирометрии у умерших пациентов: ФЖЕЛ - 49,00±14,39%, ОФВ1 - 57,00±12,92; ЖЕЛ - 49,25±11,60%, последняя оказалась значимой и при регрессионном анализе (p=0,001, ОШ 0,929 (0,891;0,967)). Как и показатели МВЛ - 37,25±13,29, для которого ОШ 0,939 (0,891;0,990), p=0,019.

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%).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХРБС при десятилетнем наблюдении не отмечено существенного прогрессирования ХСН, с незначимым снижением частоты П ФК ХСН с 53,3% до 47,1%. При этом выявлено значимое уменьшение SMO 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; снижение 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 П 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 (КССQ, 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 КССQ.

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 QTp 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 β 1-адренорецепторов (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 РАБОТ, ОБУЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности клинической картины и лечения хронической ревматической болезни сердца / **В.С.Петров**, С.П.Филоненко, С.С.Якушин [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Российского национального конгресса кардиологов и Конгресса кардиологов стран СНГ «Кардиология без границ». Москва, 2007. - С.237.

2. Изучение клинической эффективности, безопасности и особенности применения лизинотона в лечении хронической сердечной недостаточности у больных хронической ревматической болезнью сердца / Н.П.Савкина, М.В.Фадкина, **В.С.Петров** [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы съезда кардиологов и терапевтов центра России «От научных достижений до внедрения в практику». – Рязань, 2008. - С.277-280.

3. Особенности ведения пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.П. Воронина [и др.]. – Текст: непосредственный // Тезисы V съезда ревматологов России - Москва, 2009. - С.134.
4. Пациенты с хронической ревматической болезнью сердца на современном этапе / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Девятой Северо-западной научно-практической конференции по ревматологии «Актуальные проблемы ревматологии». - Санкт-Петербург, 2009. - С.154-155.
5. Некоторые особенности ведения хронической ревматической болезни сердца на современном этапе / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы». – Москва, 2009. - С.275.
6. Пациенты с хронической ревматической болезнью сердца на современном этапе / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко, Е.П.Кургузикова. – Текст: непосредственный // Тезисы IV конгресса Сердечная недостаточность. – Москва, 2009. - С.34.
7. Хроническая ревматическая болезнь сердца в реальной клинической практике **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Воронина Е.П., Е.Н.Радченко – Текст: непосредственный // Тезисы научно-практической конференции «Системные ревматические болезни и спондилиты». – Москва, 2010. - С.42.
8. **Петров, В.С.** Влияние фибрилляции предсердий на течение ревматической болезни сердца / В.С.Петров, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко. – Текст: непосредственный // Сборник материалов Пятого Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2010. - С.186.
9. Ведение больных с хронической ревматической болезнью сердца в клинической практике / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник ивановской медицинской академии. – Иваново, 2010. – Т.15, №2. - С.18-19.
10. Больные с хронической ревматической болезнью сердца в реальной клинической практике / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2010. - С.256.
11. Влияние фибрилляции предсердий на течение ХСН у пациентов с ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.П.Кургузикова, Е.Н.Радченко. – Текст: непосредственный // Тезисы V конгресса Сердечная недостаточность. – Москва, 2010. — С.39.
12. Динамическое наблюдение за пациентами с ХСН на фоне ревматической болезни сердца / **В.С.Петров**, Е.П.Кургузикова, С.С.Якушин [и др.]. – Текст: непосредственный // Тезисы V конгресса Сердечная недостаточность. – Москва, 2010. - С.69-70.
13. Ревматические пороки сердца в современной клинической практике / **В.С.Петров**, Е.П.Кургузикова, Е.Н.Радченко [и др.]. – Текст: непосредственный // Экстремальная и военная медицина. Сборник научных трудов. - Рязань, 2011. - С.105-107.

14. **Петров, В.С.** Динамика состояния пациентов с ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // II Конгресс ревматологов России. Сборник материалов конгресса. - Москва, 2011 - С. 59.
15. **Петров, В.С.** Фибрилляция предсердий у больных с ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // II Конгресс ревматологов России. Сборник материалов конгресса. - Москва, 2011. - С. 59.
16. **Петров, В.С.** Хроническая ревматическая болезнь сердца: результаты 5-летнего наблюдения / В.С.Петров, Н.П.Савкина. – Текст: непосредственный // От профилактики к высоким технологиям. Материалы 10-го съезда кардиологов и терапевтов ЦФО. Рязань, 2011. – С.12.
17. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца / **В.С.Петров**, Н.В.Иванчикова, М.В.Фаткина, А.Ф.Мадорский. – Текст: непосредственный // Кардиология в Беларуси. - 2011. - №5. – С.294-295.
18. **Петров, В.С.** Фибрилляция предсердий и ХСН у пациентов с ревматическими пороками сердца / В.С.Петров, С.С.Якушин, Е.Н.Радченко – Текст: непосредственный // Кардиология в Беларуси. - 2011. - №5. – С.10.
19. **Петров, В.С.** Фибрилляция предсердий у пациентов с ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // Тезисы I Международного научно-образовательного форума молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». - Самара, 2011. - С.338.
20. Динамическое наблюдение за пациентами с ревматическими пороками сердца / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Г.О.Иванова, О.Б.Луканцова. – Текст: непосредственный // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2011. - С. 242.
21. Пациенты с ревматическими пороками сердца в клинической практике / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, Е.П.Кургузикова, Е.Н.Радченко. – Текст: непосредственный // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. - Москва, 2011. - С. 242-243.
22. Клинико-прогностический «портрет» пациента с хронической ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, С.С.Якушин, А.Ф.Мадорский, Н.П.Савкина. – Текст: непосредственный // Материалы конгресса «Кардиология: от науки – к практике». - Санкт-Петербург, 2013. - С.428.
23. **Петров, В.С.** Некоторые аспекты проблемы ревматических пороков сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** - 2013. - №2. – С.82-87.
24. **Петров, В.С.** Динамика состояния пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. - Минск, 2016. - С.293-296.
25. **Петров, В.С.** Терапия пациентов с ревматическими пороками сердца в реальной клинической практике / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. – Москва, 2016. – 3 - С.171.
26. **Петров, В.С.** Динамика состояния пациентов с ревматической

болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». - Екатеринбург, 2016. – С.389-390.

27. **Петров, В.С.** Динамика состояния пациентов с ревматической болезнью сердца / В.С.Петров, Е.В.Сурова, Е.П.Новикова. – Текст: непосредственный // Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов. – Рязань, 2016. – С.187-188.

28. **Петров, В.С.** Результаты пятилетнего наблюдения за больными с ревматической болезнью сердца / В.С.Петров, Е.В.Сурова, Е.П.Новикова. – Текст: непосредственный // Сборник тезисов с конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2016». - Санкт-Петербург, 2016. - С 176-178.

29. Ревматические пороки сердца и легочная гипертензия / **В.С.Петров**, С.В.Лопухов, Е.В.Рыжевская, С.А.Петров. - Текст: непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. - Бишкек, 2017. - С.85-86.

30. Возможные предикторы неблагоприятного прогноза при ревматических пороках сердца / **В.С.Петров**, С.В.Лопухов, Е.В.Рыжевская, С.А.Щанкина. - Текст: непосредственный // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации". – Санкт-Петербург, 2017. - С.591.

31. Возможные предикторы неблагоприятного прогноза при ревматических пороках сердца / **В.С.Петров**, С.В.Лопухов, Е.В.Рыжевская, С.А.Петров. – Текст: непосредственный // Сборник тезисов XII Национального конгресса терапевтов. - Москва, 2017. – С. 106.

32. Iakushin, S. The five-year prospective observation of patients with rheumatic heart disease / S.Iakushin, E.Philippov, **V.Petrov**. - Text : visual // European Journal of Heart Failure. - 2018. - Vol.20. P.604.

33. **Petrov, V.** Chronic rheumatic heart disease and obstructive sleep apnea syndrome: clinical-instrumental comparisons. 17th European Congress of Internal Medicine / V.Petrov. - Text : visual // 17th European Congress of Internal Medicine. Germany. - Frankfurt am Mein, 2018. – e.A-1901.

34. **Петров, В.С.** Качество жизни у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Медицинский совет**. - 2018. - №16. - С.130-134.

35. **Петров, В.С.** Хроническая ревматическая болезнь сердца и синдром обструктивного апноэ сна: клинико-инструментальные сопоставления / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Кардиологический вестник**. - 2018. - № 3. - С.16-21.

36. **Петров, В.С.** Распространенность и динамика эндотелиальной дисфункции, каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Клиницист**. - 2018, - №2. - С.22-27.

37. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, С.А.Петров, Г.О.Иванова, Е.В.Исаева. - Текст: непосредственный // Терапевтический форум

«Мультидисциплинарный больной». II Всероссийская конференция молодых терапевтов. – Москва, 2018. - С.28-29.

38. **Петров, В.С.** Ревматическая болезнь сердца и синдром обструктивного апноэ сна / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // IV Евразийский Конгресс ревматологов. - Москва, 2018. - С.64-65.

39. Динамика качества жизни у пациентов с ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, Д.А.Кузьмин, С.В.Лопухов [и др.]. - Текст: непосредственный // XIII национальный конгресс терапевтов. - Москва, 2018. - С.108.

40. Распространенность коронарного и каротидного атеросклероза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, С.В.Лопухов, Д.А.Кузьмин, С.А.Петров. - Текст: непосредственный // Образовательный форум «Российские дни сердца». - Санкт-Петербург, 2019. - С.242.

41. **Петров, В.С.** Динамика качества жизни у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров, Л.А.Зотова, Г.О.Иванова. - Текст: непосредственный // Образовательный форум «Российские дни сердца». - Санкт-Петербург, 2019. - С.95.

42. **Петров, В.С.** Дисфункция эндотелия у пациентов с ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. - Ташкент, 2019. - №2. - С.378-379.

43. **Петров, В.С.** Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров, С.В.Лопухов, Д.А.Кузьмин. - Текст: непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. - Ташкент, 2019. - №2. - С.379-380.

44. **Петров, В.С.** Сопоставление распространенности и динамики тревоги, депрессии и качества жизни у больных с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Архивь внутренней медицины.** - 2019. - Том 9, № 3. –С. 222-228.

45. Результат оценки вегетативных проб у исследуемых с ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, Е.Л.Потапова, Г.О.Иванова [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». III Всероссийская конференция молодых терапевтов. – Москва, 2019. - С.52-53.

46. **Петров, В.С.** Влияние перманентной фибрилляции предсердий на течение хронической ревматической болезни сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // **Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.** – 2019. – Том. 7, № 22. – С. 22-28.

47. **Петров, В.С.** Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // **Медицинский совет.** – 2019. - № 12. – С.14-18.

48. Вклад аортального стеноза в клинику хронической ревматической болезни сердца / **В.С.Петров**, С.А.Петров, С.В.Лопухов, Д.А.Кузьмин. – Текст: непосредственный // Тезисы Российского национального конгресса

кардиологов. – Екатеринбург, 2019. - С.514.

49. Влияние легочной гипертензии на состояние пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / **В.С.Петров**, Г.О.Иванова, С.В.Лопухов, Д.А.Кузьмин. – Текст: непосредственный // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2019. С.516.

50. **Петров, В.С.** Легочная гипертензия у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. – Текст: непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. - 2019. - Том 7, № 3. - С. 400-407.

51. **Петров, В.С.** Динамика показателей качества жизни и эхокардиографии в зависимости от приверженности лечению у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при 5-летнем наблюдении / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. - 2019. - Том.18, № 5. - С. 47-54.

52. **Петров, В.С.** Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Российский кардиологический журнал**. – 2019. - № 10. - С.42-47.

53. **Петров, В.С.** Вегетативная нейропатия у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: электронный // **Вестник новых медицинских технологий**. Электронное издание. - 2019. - Том 13, № 6. – С. 23-29.

54. **Петров, В.С.** Изменения вариабельности ритма сердца у больных с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Архивъ внутренней медицины**. - 2019. - Том 9, № 6. - С.434-440.

55. **Петров, В.С.** Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Вестник новых медицинских технологий**. - 2019. - № 4. - С.6-10.

56. **Петров, В.С.** Роль полиморфизма генов ADRB1 у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров, Е.А.Смирнова - Текст: непосредственный // **Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины**. - 2019. - № 6. - С.962-966.

57. **Петров, В.С.** Влияние аортального стеноза на проявления хронической ревматической болезни сердца / В.С.Петров, А.И.Жданов, Е.А.Смирнова. - Текст: непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. - 2019. - Т. 7, № 4. - С.493-500.

58. **Петров, В.С.** Оценка функционального состояния респираторной системы у больных с хронической ревматической болезнью сердца / В.С.Петров. - Текст: непосредственный // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. - 2019. - Т.14, №4. - С. 577-580.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - Артериальное давление	ФВД - Функция внешнего дыхания
АК - Аортальный клапан	ФЖЕЛ - Форсированная жизненная емкость легких
АС - Аортальный стеноз	ФК - Функциональный класс
БРА - Блокаторы рецепторов ангиотензина	ФКЗ - Физический компонент здоровья
ВАШ - Визуальная аналоговая шкала	ФП - Фибрилляция предсердий
ВНС - Вегетативная нервная система	ФС - Функциональный статус
ВСР - Вариабельность сердечного ритма	ХМЭКГ - Холтеровское мониторирование ЭКГ
ДИ - Доверительный интервал	ХРБС - Хроническая ревматическая болезнь сердца
ЖЕЛ - Жизненная емкость легких	ХСН - Хроническая сердечная недостаточность
иАПФ - Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЧСС - Частота сердечных сокращений
ИАГ - Индекс апноэ/гипопноэ	ЭД - Эндотелиальная дисфункция
КБС - Клапанная болезнь сердца	ЭКГ - Электрокардиограмма
КДР - Конечный диастолический размер	ЭхоКГ - Эхокардиография
КСР - Конечный систолический размер	AIr75 - Индекс увеличения (аугментации) при ЧСС = 75 в мин
ЛГ - Легочная гипертензия	В - регрессионный коэффициент
ЛЖ - Левый желудочек	EQ-5D - Опросник по здоровью EuroQol-5D
ЛП - Левое предсердие	CES-D - Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований
ЛТ - Личностная тревожность	HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии
МВЛ - Максимальная вентиляция легких	HF - Высокочастотный компонент
МК - Митральный клапан	IL - Интерлейкин
МС - Митральный стеноз	KCCQ - Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией
НМК - Недостаточность митрального клапана	LAS40 - Продолжительность сигнала малой амплитуды, ниже 40 мкВ
ОР - Отношение рисков	LF - Низкочастотный компонент
ОФВ1 - Объем форсированного выдоха за 1 сек	Me - Медиана
ОШ - Отношение шансов	MHFLQ - Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН

ПЖ - Правый желудочек	MTWAm - «Микровольтная» альтернация Т-волны
ПЗР - Передне-задний размер	R ² - коэффициент детерминации
ПКЗ - Психический компонент здоровья	RMS40 - Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс QRS
ПНС - Парасимпатическая нервная система	rMSSD - Квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR
ПОС - Пиковая объемная скорость	SD - Стандартное отклонение
ПП - Правое предсердие	SDANN - Стандартное отклонение величин усреднённых интервалов RR
ППЖ - Поздние потенциалы желудочков	SDNN - Стандартное отклонение величин интервалов RR
регург. - Регургитация	SEM - Стандартная ошибка среднего
РТ - Реактивная тревожность	SМо - Площадь митрального отверстия
СКП - Суммарный клинический показатель	SF-36 - Опросник для оценки качества жизни SF-36
СНС - Симпатическая нервная система	STAI - Шкала тревоги Спилбергера
СОАС - Синдром обструктивного апноэ сна	TNF-α - Фактора некроза опухолей-α
СР - Синусовый ритм	ТО - Начало турбулентности
ст - Степень	TotQRSF - Продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения
ТЗСЛЖ - Толщина задней стенки левого желудочка	TS - Наклон турбулентности
ТК - Трикуспидальный клапан	QTd - Дисперсия QT
ТМЖП - Толщина межжелудочковой перегородки	QTr - значение в абсолютных единицах измерения до вершины Т-зубца
ТСР - Турбулентность сердечного ритма	QTc - Корригированный QT
УЗИ - Ультразвуковое исследование	VLF - Ультранизкочастотный компонент
ФВ - Фракция выброса	β а/б - бета адреноблокаторы