

**ОБУХОВА
ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ
У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
И СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2014

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Особенности и механизмы функционального ремоделирования сердца у лиц с бронхообструктивными заболеваниями.....	10
1.2. Особенности структурно-функциональных изменений сердца у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани.....	18
1.3. Структурно-функциональное ремоделирование сердца и легких у лиц с бронхообструктивными заболеваниями на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Материал и объем исследования.....	32
2.2. Структура исследования.....	33
2.3. Методы исследования и используемые средства.....	39
2.4. Статистическая обработка данных.....	47
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБЩЕГО ОСМОТРА, ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ, СПИРОГРАФИИ, ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ, СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	48
Глава 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ЛИЦ С БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	64
Глава 5. РИТМОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ С АНАЛИЗОМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ИНТЕРВАЛА QT, АЛЬТЕРНАЦИИ Т-ВОЛНЫ, ПОЗДНИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ.....	77

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	100
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одним из актуальных вопросов современной медицины остается своевременное выявление электрической нестабильности сердца, которое является ключевым при анализе аритмогенных механизмов внезапной сердечной смерти (ВСС) и прогнозировании развития потенциально опасных аритмий [27, 136, 266]. В последние десятилетия интенсивно изучаются новые параметры электрокардиографии (ЭКГ) высокого разрешения для оценки электрической нестабильности миокарда, признаками которой являются поздние потенциалы предсердий и желудочков (ППП, ППЖ), увеличение дисперсии интервала QT, альтернация T-волны и турбулентность сердечного ритма, а также снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) [8, 97, 245, 257].

Другой важной проблемой как науки, так и практического здравоохранения, является проблема сочетания различных заболеваний. Изменение классической клинической картины, характера течения сопутствующих заболеваний, ухудшение качества жизни пациента при сочетании отдельных нозологий объясняют высокую социальную значимость коморбидности и тот интерес, который проявляют к ее изучению клиницисты [58]. Другой важной проблемой является сочетания хронической бронхообструктивной патологии и синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ), который встречается по некоторым данным у каждого третьего пациента с бронхиальной обструкцией [34, 84, 90, 114, 135, 233, 256]. Причем при каждом вышеперечисленном состоянии имеется риск внезапной смерти из-за нарушений ритма сердца.

Заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом (БОС), фиксируются примерно у 10% населения России и 5-15% среди взрослого населения индустриально развитых стран [149]. В эпидемиологических исследованиях (The Lung Health Study и др.) показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой

летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска [41, 95]. Это связано с общими патогенетическими механизмами при хронической бронхообструктивной патологии (ХБОП) и сердечно-сосудистых заболеваниях, такими как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем.

Высокой является социальная значимость кардиологических аспектов и при синдроме ДСТ. Нарушения сердечного ритма и проводимости – частые спутники ДСТ [78, 135]. Оказываются значимыми и гемодинамические нарушения, возникающие при регургитации крови из-за пролапса клапанов. Определенную роль в развитии нарушений ритма и проводимости при ДСТ может играть синдром вегетативной дисфункции, нарушение баланса электролитов (гипомагниемия, гипокалиемия) [78].

Ряд исследователей считает, что ДСТ определяется почти у каждого третьего больного ХБОП и способствует развитию и прогрессированию осложнений этих заболеваний [34, 87, 90, 114]. При этом тяжесть клинических проявлений и наличие осложнений ХБОП зависит от количества стигм ДСТ у этих больных. Таким образом, ДСТ является фактором, усугубляющим течение и прогноз ХБОП, что необходимо учитывать в лечебном и профилактическом процессе [34].

Несмотря на значительное количество работ, посвященных роли ДСТ в развитии бронхолегочной патологии, вопрос взаимосвязи и взаимовлияния ДСТ и ХБОП в популяции остается недостаточно изученным. Ряд исследований касается особенностей клинического течения ХБОП, ассоциированных с ДСТ, уделяя основное внимание диспластикозависимым психовегетативным соотношениям и диспластическим изменениям бронхолегочной системы, особенно среди детей и молодых лиц [56, 63]. Имеются научные работы, посвященные изучению характеристик ритма сердца и его вариабельности [21, 23, 36, 49, 205], ППЖ [48] у лиц с ДСТ среднего и пожилого возраста. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о том, как предикторы ВСС при сочетании бронхообструктивной патологии и синдрома ДСТ сказываются на нестабильности миокарда. В связи с этим сформулирована цель работы.

Цель исследования:

Изучить электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани и оценить условия их формирования.

Задачи исследования:

1. Проанализировать и сравнить показатели функции внешнего дыхания, основные параметры эхокардиограммы и суточного мониторирования артериального давления у больных с хронической бронхообструктивной патологией с синдромом ДСТ и без него.

2. Исследовать с помощью суточного холтеровского мониторирования такие признаки электрической нестабильности миокарда, как нарушения ритма сердца, поздние потенциалы предсердий и желудочков, снижение variability ритма сердца, дисперсию интервала QT, микроальтернацию T-волны и турбулентность сердечного ритма у этих больных.

3. Оценить взаимосвязь предикторов внезапной сердечной смерти с рядом структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем у данных больных.

4. Определить уровни маркёров коллагенолиза и их взаимоотношения с показателями электрической нестабильности миокарда у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ.

Научная новизна.

Впервые выявлено, что у больных с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ достоверно чаще выявляются такие предикторы внезапной сердечной смерти, как удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, микроальтернация T-волны, поздние потенциалы предсердий и поздние потенциалы желудочков.

У лиц с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ описана взаимосвязь предикторов электрической нестабильности миокарда с параметрами холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления (АД), эхокардиограммы, спирограммы, сатурации кислорода крови (SpO_2) и дан анализ взаимосвязи этих предикторов с аритмической активностью миокарда, в том числе относительно пола и возраста.

Получены данные о взаимосвязи ППП с суправентрикулярными нарушениями ритма высоких градаций, а также с желудочковыми аритмиями и микроальтернатией Т-волны. Выявлена взаимосвязь ППЖ с желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций у больных с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ.

У лиц с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ описана взаимосвязь предикторов ВСС с уровнем насыщения крови кислородом.

Впервые описана взаимосвязь маркёров коллагенолиза с частотой желудочковой экстрасистолии. Кроме того, при наличии микроальтернатии Т-волны у больных бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ были выявлены взаимосвязи с величиной циркадного индекса ЧСС, дисперсии интервала QT, ППЖ.

Практическая значимость работы.

Результаты анализа предикторов ВСС, полученные по данным холтеровского мониторирования ЭКГ высокого разрешения с регистрацией ППП, ППЖ, ВРС, микроальтернатии Т-волны, турбулентности сердечного ритма у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией в сочетании с синдромом ДСТ, могут быть использованы для разработки мер профилактики возникновения потенциально опасных аритмий.

Показана диагностическая ценность определения уровня сатурации кислорода крови у этих лиц в связи с тесной взаимосвязью с наличием предикторов электрической нестабильности миокарда.

Положения диссертации, выносимые на защиту.

1. У больных с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ достоверно чаще выявляются предикторы внезапной сердечной смерти. Их выраженность увеличивается при снижении уровня сатурации кислорода крови.
2. Частота встречаемости предикторов внезапной сердечной смерти и аритмическая активность сердца значительно увеличиваются у больных бронхообструктивной патологией с синдромом ДСТ в возрасте старше 60 лет.
3. У больных бронхообструктивной патологией с синдромом ДСТ предикторы внезапной сердечной смерти взаимосвязаны с маркерами коллагенолиза (ММП-9, ТИМП-1), что может способствовать возникновению условий для формирования электрической нестабильности миокарда.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения функциональной диагностики (зав. Иванова Н. В.) и отделения пульмонологии (зав. Бражнев А. И.) ГБУЗ «ГКБ №2 имени Ф.Х. Граля». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Личный вклад соискателя.

Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Определены критерии включения и исключения из исследования. У каждого пациента автором получено информированное согласие на участие в исследовании. Общеклиническое обследование, поиск маркеров ДСТ, взятие крови для биохимических анализов, проведение холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования АД, оценка параметров ВРС, ППП, ППЖ и др, исследование SpO₂, создание компьютерной базы данных, а также статистическая обработка результатов и их публикация проводились

автором лично. Кроме того, совместно со специалистами автор принимала участие в проведении эхокардиографии и спирографии.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации доложены на конференции аспирантов и соискателей на иностранных языках «Иностранные языки в научной деятельности врача», (Пермь, 2011) и Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы.» (Самара, 2013); представлены на I Съезде терапевтов Приволжского федерального округа России (Пермь, 2011), VIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней» (Москва, 2012); III Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2012); Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013); I Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013).

Апробация проведена на расширенном заседании кафедр факультетской терапии № 1, терапии и семейной медицины ФПК и ППС, профессиональных болезней с курсом профпатологии ФПК и ППС государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации от от 21 марта 2014 года (протокол № 4).

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 – в рекомендованных ВАК журналах.

Объём и структура диссертации.

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объёмом 150 машинописных страницы и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 266 наименований работ,

из них – 153 отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 6 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности и механизмы функционального ремоделирования сердца у лиц с бронхообструктивными заболеваниями

Согласно данным научных публикаций и рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [19, 23, 249], распространенность этого заболевания растет и к 2020 году займет 5-е место среди всех заболеваний человека. Бронхиальная астма (БА) также представляет собой глобальную проблему здравоохранения – в мире живет около 300 млн. больных бронхиальной астмой, а распространенность этого заболевания в разных странах мира колеблется от 1 до 18 % [20]. В целом хронические бронхообструктивные заболевания фиксируются примерно у 10% населения России и 5-15% взрослого населения индустриально развитых стран [149].

БА – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, приводящей к изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей [20]. ХОБЛ характеризуется ограничением скорости воздушного потока и обычно прогрессирует [19, 98].

Развивающиеся при ХБОП ремоделирование сердца приводит к изменению его геометрии, нарушению сократимости и, в конечном итоге, определяет прогноз жизни больных [115]. Ряд авторов установил общность изменений кардиальной системы при ХБОП, выяснив, что ремоделирование сердца у этих больных с определенного этапа происходит по общим закономерностям, что можно обозначить как кардио-респираторный континуум [4, 57, 122, 252]. Первый из ключевых этапов континуума – гипертрофия правого желудочка (ПЖ). Следующий этап – его ремоделирование и развитие хронической сердечной недостаточности. При увеличении тяжести заболевания прогрессируют структурные и функциональные изменения. Так, эхокардиографически

выявляются признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), ПЖ, ремоделирование ЛЖ и небольшая дилатация левого предсердия. [131, 158]. Это происходит на фоне нейрогуморальных изменений, включающих гиперактивацию симпатoadренальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы натрийуретических пептидов [115]. Вторичная легочная гипертензия, развивающаяся при ХБОП, прогрессирует годами, ее тяжесть коррелирует со степенью обструкции бронхов и нарушением легочного газообмена [66]. Такая структурная перестройка сердца приводит к повышению частоты нарушений ритма сердца (НРС) и изменению параметров variability ритма сердца (ВРС) [76].

При ХБОП миокард работает в стрессовом режиме под влиянием хронической гипоксии. Системную гипоксию можно считать основным фактором, обуславливающим нарушение функций сердца при хронической бронхиальной обструкции [153, 181, 183]. В крупных популяционных когортных исследованиях [211, 259], в том числе во Framingham Heart Study [255], было установлено, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) является предиктором сердечно-сосудистых событий даже после поправки на возраст [159], индекс массы тела [179, 247], курение и респираторные симптомы [199]. Уменьшение ОФВ1 на 10% при ХБОП увеличивает прирост частоты всех смертей на 14 %, кардиоваскулярных смертей – на 28 %, нефатальных коронарных событий – на 20 % [54, 202, 224, 266]. В ряде исследований имеются указания на значимость такого показателя, как сатурация кислорода в артериальной крови [264, 265], который даже назван «лучшим предиктором смертности» при ХБОП [155, 190].

Вследствие продолжительного нарушения газового состава крови у больных ХБОП типично развивается миокардиодистрофия [131]. Такое поражение мышцы сердца может проявляться кардиалгиями, нефатальными НРС, которые могут исчезать самостоятельно на фоне правильной базисной терапии [131].

Установлено, что частота выявления признаков хронического легочного сердца при ХБОП составляет в среднем 47,5 % случаев [37], что связано с особенностью хронического воспалительного процесса при этих заболеваниях

[195]. У лиц старше 50 лет хроническое легочное сердце становится наиболее частой патологией сердца (после ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) и составляет 1/4 всех сердечно-сосудистых заболеваний [142].

Обусловленные гипоксией НРС часто сопутствуют ХБОП, и более того, являются определяющим фактором прогноза у таких больных [116, 140]. Эктопические нарушения ритма, в том числе желудочковые экстрасистолы высоких градаций, являются относительно частой причиной, приводящей к ухудшению состояния больных с БОС [147, 254]. Исследователи предполагают, что желудочковые аритмии у больных ХБОП являются предвестниками внезапной смерти [203]. По результатам Heart Study Copenhagen City [175] предполагается, что этиология аритмий у больных ХБОП является многофакторной и включает в себя ряд факторов риска, таких как гипоксия, ацидоз, а также снижение ОФВ₁. Однако, прямая связь между НРС и состоянием тонуса нервной системы не была установлена. Актуальность же оценки электрической нестабильности миокарда у больных ХБОП повышается с учетом использования в повседневной пульмонологической практике препаратов, обладающих аритмогенными свойствами (ксантины, симпатомиметики, сердечные гликозиды) [117].

Существует множество различных методов выявления электрической нестабильности миокарда: оценка ВРС, дисперсии интервала QT, определение поздних потенциалов предсердий (ППП) и желудочков (ППЖ), значение которых изучены у больных со стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Вопросы же диагностики электрической нестабильности миокарда у больных ХБОП, а также структура и характер НРС являются недостаточно освещенными.

В литературе встречаются отдельные работы, посвященные изучению вегетативной нервной системы (ВНС) у больных с БОС [12, 177, 188, 212, 263]. Важность этого вопроса обусловлена тем, что именно ВНС регулирует основные процессы в организме, включая функционирование сердечно-сосудистой системы. Это воздействие осуществляется работой кардиопульмональных

механорецепторов, барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса [217, 218]. Влияние гипоксии увеличивает активацию хеморефлексов с вовлечением симпатической нервной системы как у здоровых людей [207], так и у лиц с обструктивным апноэ сна [223]. Симпатическую гиперактивность наблюдали при ХБОП, причем как при гипоксических, так и при нормоксических состояниях [244]. При кислородотерапии этих больных состояние ВНС несколько улучшалось [208], но крупными когортными исследованиями это не подтверждено.

Ряд ученых обнаружили снижение ВРС у лиц с ХОБЛ [150, 177, 186, 203], другие – даже подтвердили связь этого явления с тяжестью бронхиальной обструкции [166, 206] и предлагают использовать этот показатель для стратификации риска и мониторинга эффективности лечения больных ХОБЛ [178]. Тем более, что имеются результаты исследований, показывающих независимость снижения симпато-вагального баланса у лиц с хронической бронхиальной обструкцией от влияния антихолинергических или адренергических препаратов [167]. При наличии БА ученые также указывают на снижение ВРС [225].

Предпринимались попытки рассмотреть проблему связи деятельности ВНС с физическими нагрузками на человека. Известно, что отсутствие физической активности в повседневной жизни является характерной чертой больных ХБОП [214, 216]. При этом снижается толерантность к физической нагрузке, что повышает уровень социальной изоляции и депрессии. Связь физической активности, ЧСС и ВРС была исследована в большом перекрестном исследовании 3328 здоровых лиц [242]. Их активная деятельность была связана с более высокой ВРС и меньшей ЧСС в покое. При изучении влияния физической активности на ВРС у лиц с ХОБЛ [170] и БА [260] выяснено, что ВРС значительно улучшалась у тех пациентов, кто на фоне стандартного лечения занимался физическими тренировками.

Однако, несмотря на столь разносторонний подход к данной теме, отсутствуют единые методические подходы к изучению ВРС у больных с БОС.

Встречающиеся в литературе сообщения носят даже противоречивый характер. Так, большинство отечественных авторов при характеристике нейровегетативной регуляции кардиальной системы у больных ХБОП описывают уменьшение ВРС, снижение активности парасимпатического звена и смещение симпато-вагусного баланса в сторону симпатикотонии [26]. Причем было обнаружено, что парасимпатическая активность нервной системы в течение суток снижена умеренно и сопровождается увеличением ночной ЧСС [2]. Другие же исследователи пусковым механизмом НРС при ХОБЛ и БА считают повышенный тонус блуждающего нерва [62, 120, 204]. Таким образом, требуется накопление и детальный анализ научного материала по этому вопросу.

Диагностика электрической нестабильности миокарда у лиц с БОС по таким параметрам, как ППП и ППЖ, в научных публикациях отражена достаточно скудно. Ряд ученых наблюдали ухудшение показателей ЭКГ высокого разрешения при ХБОП. Причем в целом у таких больных прием бронходилататоров сопровождался улучшением процессов деполяризации предсердий и желудочков, кроме пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ, когда отмечалось ухудшение показателей ЭКГ высокого разрешения [26]. При оценке такого параметра, как дисперсия скорректированного интервала QT, было выяснено, что его значения у больных ХБОП увеличиваются, что указывает на риск возникновения опасных для жизни аритмий [1].

В ходе многочисленных исследований было установлено, что гипоксия, повышая симпатическую вазомоторную активность, может вести к повышению АД у лиц с ХБОП [41, 46]. Также отмечено нарушение деятельности гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников у этих больных. Предположительно, это связано со снижением чувствительности коры надпочечников к действию адренокортикотропина. Было изучено, что глюкокортикоидная функция надпочечников активизируется по мере усиления степени тяжести бронхиальной обструкции и является по существу ключевым звеном в нарушении гомеостаза, способствуя прогрессированию АГ при бронхиальной обструкции [16, 118].

Один из патогенетических механизмов гипоксической вазоконстрикции связывают с хронической гипоксией головного мозга. Снижение оксигенации нервных центров и коры головного мозга ведет к возникновению застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах, ответственных за формирование вазоконстрикторной доминанты с активацией симпато-адреналовой системы. Наряду с гипоксией увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирования гипертонии, повышению активности юстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, и почечный механизм формирования АГ при ХБОП быстро становится доминирующим [118].

Именно гипоксию принято считать одним из факторов сосудистого повреждения при ХБОП. Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимодействий с участием цитокинов и факторов роста. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев с нарушением эндотелиальных функций релаксации [55, 189].

В настоящее время установлено, что оксидативный стресс при ХБОП носит не только локальный, но и системный характер, о чем свидетельствует нарушение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови, что приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [235]. Наиболее ранним этапом эндотелиального повреждения следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1). Эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов в субэндотелиальное пространство сосудов [235].

Перечисленные выше этапы развития системной воспалительной реакции объясняют причины высокой частоты выявляемости атеросклеротических повреждений у лиц с БОС [207]. Рядом ученых при дуплексном сканировании

магистральных артерий было установлено, что атеросклеротические бляшки у больных ХБОП выявляются в среднем в 44,6 % случаев [37]. А это, в свою очередь, усугубляет недостаточность кровообращения, и, как следствие, прогрессирование одышки и сокращает продолжительность жизни больного [131].

Кроме того, доказано существование баланса между тонусом эндотелия сосудов и симпатической вазоконстрикцией [176]. Т.е. симпатическая гиперактивность может быть напрямую связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний через нарушение функций сосудистого эндотелия [207, 232]. Несколько исследований показали, что у пациентов с ХБОП дисфункция эндотелия играет, вероятно, центральную роль в повышении сердечно-сосудистого риска [164, 226] и коррелирует с тяжестью бронхообструктивной патологии [191].

Также было обнаружено, что участниками различных воспалительных процессов являются матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Они обеспечивают процесс ремоделирования ткани и развитие фиброза [234, 236, 239]. Имеются единичные исследования роли матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММП-9), или желатиназы-В, и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (ТИМР-1) в ремоделировании дыхательных путей при хронической легочной патологии [209, 229]. Показано, что дисбаланс производства ММП-9 и ТИМР-1 может быть связан с развитием фиброза подслизистой основы у этих пациентов. Однако не встретилось исследований, в которых изучалась взаимосвязь между ММП-9, ТИМР-1 и sVCAM-1 ритмогенной активностью сердца при ХБОП.

Таким образом, по данным литературы у пациентов с ХБОП может формироваться артериальная гипертензия, гипоксически-обусловленное ремоделирование сердца, снижение ВРС, электрическая нестабильность миокарда в виде нарушений сердечного ритма и удлинения дисперсии скорректированного интервала QT, а также эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция ремоделирования легочного матрикса. Однако не изучены условия нарушения

ритма сердца, связанные при ХБОП с наличием ППЖ, ППП, микроальтернации T-волны, турбулентности сердечного ритма.

1.2. Особенности структурно-функциональных изменений сердца у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани

Актуальность проблемы ДСТ обусловлена широкой распространенностью этого состояния в популяции [100, 133, 134, 138]. Частота выявления синдрома ДСТ составляет от 26 до 80 % в зависимости от группы исследования [44, 50, 94]. Так, по данным L. Larsson et al. (1987 г.) синдром «доброкачественной гипермобильности суставов» чаще встречается у женщин [221]. Г. И. Нечаева и соавт. (1997 г.) выяснили, что от 74 до 85% школьников имеют различные признаки ДСТ [93]. Это связано с увеличением числа врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, а также нарастанием различных вариантов ДСТ из-за ухудшения экологической обстановки [51].

Врожденными дефектами коллагена обусловлены наследственные патологические изменения соединительной ткани, так называемые синдромные формы: синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и др. [10, 161, 230]. В англоязычных странах для их обозначения используют понятие "наследственные коллагеновые болезни" (Hereditary Disorders of Collagen) или "генетические коллагеновые болезни" (Genetic Disorders of Collagen) [231]. В МКБ 10 их относят к XVII классу (врожденные аномалии и пороки), а также присваивают шифр в электронном каталоге наследственных заболеваний «Online Mendelian Inheritance in Man» (OMIM) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [238].

Также существуют аномалии соединительной ткани в виде стертых, недифференцированных форм, которые объединяют в понятие «дисплазия соединительной ткани». Это такие изменения соединительной ткани, фенотипические и клинические проявления при которых, с одной стороны, свидетельствуют о наличии соединительнотканного дефекта, а с другой – не

укладываются ни в один из известных генетически обусловленных синдромов мезенхимальной недостаточности [69].

Нью-Йоркская ассоциация кардиологов в классификации заболеваний сердца и крупных сосудов (1989 г.) выделила две группы состояний с врожденными соединительнотканными нарушениями [171]. Первая представлена известными синдромами (Марфана, Элерса-Данло и др.), а вторая – аномалиями: изолированным пролапсом клапана сердца, пролапсами нескольких клапанов сердца, изолированной аортальной регургитацией, аневризмой легочной артерии и др. , по которым разработаны международные рекомендации [168, 184].

В русскоязычных публикациях получила широкое распространение классификация, принятая на симпозиуме в г. Омске (1990), где синдромы, обусловленные врожденными соединительнотканными нарушениями, были обозначены термином "дисплазии соединительной ткани сердца" ДСТ [152]. Указанную группу заболеваний отнесли к XIII классу МКБ 10 (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани). На I Всероссийском симпозиуме по проблеме диагностики и лечения диспластического сердца (2008 г; VIII Международный славянский конгресс «Кардиостим») совещанием комитета экспертов был издан проект Российских рекомендаций «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани», который впоследствии утвердили [77]. Но до сих пор данная проблема остается малоизученной. Не существует общего мнения о классификации и названии недифференцированных ДСТ, нет достоверных диагностических критериев, которые определяют степень выраженности симптомов [17, 173].

По последним представлениям синдром ДСТ определяют как самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками в сочетании с диспластическими изменениями соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов [42].

Высокая частота синдрома ДСТ при различных заболеваниях объясняется системностью поражения, что связано с ролью соединительной ткани в

формировании стромы всех органов и тканей [80, 81, 134]. Поэтому знание основных принципов диагностики и лечения необходимо врачам самых разных специальностей, и, в частности, кардиологам [24, 77]. Это связано и с тем, что среди лиц с первичной недифференцированной ДСТ в 86 % встречаются патологические изменения, объединенные в понятие «диспластическое сердце» [102].

В основе диспластических изменений структур сердца лежит дефект синтеза коллагена III типа, который ведет к истончению фиброзного слоя, увеличению, разрыхлению створок клапанов. При этом генетически детерминированном процессе разрушается и утрачивается архитектоника коллагеновых и эластических структур соединительной ткани с накоплением в рыхлом фиброзном слое кислых мукополисахаридов, что не сопровождается признаками воспаления [210]. Клапаны сердца являются соединительнотканым образованием. Среди клапанных болезней сердца и сосудов при ДСТ наиболее часто развивается дисфункция митрального клапана – как в изолированном виде, так и в сочетании с другими врожденными или приобретенными пороками [73, 74, 105, 162, 171]. В классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1989) первичный пролапс митрального клапана (ПМК) включен в группу изолированных аномалий, обусловленных врожденными нарушениями соединительной ткани [157, 187].

ПМК является одной из самых распространенных клапанных аномалий: частота его в популяции составляет 1,8-4 % случаев [130]. В детском возрасте ПМК обнаруживают у девочек и мальчиков в соотношении 4:1, в подростковом – 3:1, у женщин и мужчин до 50 лет – 2:1 [1130, 220]. Было отмечено, что при увеличении возраста человека с минимальным пролабированием створок митрального клапана пролапс может исчезнуть. Также существуют указания на половые различия в распространенности ПМК [220].

Морфологические изменения при ПМК могут приводить к изменению возникновения электрических импульсов в миокарде. Проведенные исследования у пациентов с ДСТ показали, что причиной дисфункции левого желудочка при ПМК могут быть нарушения кровотока в результате развития фибромускулярной

дисплазии мелких коронарных артерий, аномалий расположения левой огибающей артерии. При гистологическом исследовании миокарда в этом случае отмечают интерстициальный фиброз, распространенный или локальный, часто с локализацией у основания межжелудочковой перегородки, фиброз атриовентрикулярного или синоатриального узла [130]. При этом дисплазия мелких сосудов сердца ведет к снижению кровотока в субэндокардиальных сосудах сердца, в результате чего страдает метаболизм миокарда [144]. Даже описаны зоны ишемии и очагового фиброза, которые встречаются по ходу проводящей системы сердца при ПМК [172].

Ряд ученых выяснили, что пролабирующая створка (или створки) митрального клапана нередко повреждает эндокард, который в некоторых случаях становится зоной повышенного аритмогенеза [130]. Возможно, по этой причине у ряда лиц при ПМК развивается фибрилляция предсердий [237].

Между тем, пролабирование створок митрального клапана – это всего лишь структурно-функциональная и пространственная характеристики, отражающие положение створок в полости левого предсердия в момент систолы левого желудочка [146]. С ПМК часто сочетается добавочная хорда левого желудочка (ДХЛЖ) [32, 125, 128] как анатомический вариант нормы, выявляемый при аутопсии. За рубежом наиболее распространен термин "ложное сухожилие" (false tendon), встречаются термины "аномальный тяж" (anomalous band), абберантный тяж (aberrant band) [154] и другие. В отечественной литературе встречается термин "аномально расположенная хорда" [33, 39]. Частота обнаружения в популяции ДХЛЖ с помощью двухмерной эхокардиографии колеблется по разным данным от 2,3 до 17,1%. Такие различия результатов можно связать с разной разрешающей способностью аппаратуры и критериями диагностики ДХЛЖ.

Эмбриологически ДХЛЖ – производное внутреннего мышечного слоя примитивного сердца. Они состоят из мышечных и соединительнотканых клеток [9], а в ряде случаев содержат клетки Пуркинью [145, 154, 251]. При гистологическом исследовании ДХЛЖ имеют фиброзное или смешанное

фиброзно-мышечное строение [33, 157]. В отличие от истинных хорд, они прикрепляются не к створкам клапанов, а к стенкам желудочков и представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя примитивного сердца и формируются в эмбриональном периоде при «отшнуровке» папиллярных мышц [160]. Прикрепляясь одним концом к сосочковым мышцам, а другим – к подвижной стенке левого желудочка, ДХЛЖ могут нарушать работу митрального клапана по типу вторичной дисфункции. У здоровых людей встречаются несущественные нарушения в анатомии сердца, представленные ПМК и ДХЛЖ, не отражающиеся на его деятельности [131].

Показано, что ДХЛЖ генетически детерминирована, причем топография добавочной хорды в полости желудочка у детей и родителей практически идентична [67]. Было высказано предположение, что данный морфологический признак передается аутосомно-доминантным путем [39, 250]. Считается, что ДХЛЖ представляет собой дополнительный элемент проводящей системы сердца, способной проводить электрический импульс и тем самым участвовать в возникновении желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [32].

ПМК и ДХЛЖ являются морфологическим компонентом ремоделирования левого желудочка при ДСТ сердца (малые аномалии развития сердца). Кроме этого выделен биофизический компонент, обусловленный электрической фрагментацией и дисперсией миокарда [27]. При ДСТ нарушается симметрия развития тканей: рост фиброзной ткани происходит быстрее, чем формирование сердечной мышцы и проводящей системы. В результате изменяется степень выраженности изолирующих границ между миофибриллами. При этом в параллельно расположенных волокнах миокарда проведение становится декрементным, вместо единого фронта возбуждения появляются опережающие и запаздывающие волны, т.е. происходит фрагментарное формирование потенциала действия [27].

Таким образом, происходит электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка. К его основным количественным показателям по результатам ХМ ЭКГ относятся: короткий интервал PQ (90-130 мс), увеличение длительности QRS

(>100 мс), изменение амплитудных параметров зубцов R и S. К качественным показателям электрофизиологического ремоделирования относится абберация комплекса QRS [27].

При ДСТ достаточно часто регистрируются нарушения ритма и проводимости сердца. Так, по данным Перетолчиной Т. Ф. (2000) при ЭКГ-исследовании у 2/3 пациентов с недифференцированной ДСТ выявляются те или иные отклонения, а при холтеровском мониторинге – у 95 % лиц [92]. Причем у одних пациентов НРС нарушают качество жизни, но практически не влияют на прогноз, а у других – наоборот: при хорошей субъективной переносимости могут быть жизнеугрожающими. Результаты имеющихся на сегодняшний день исследований позволяют предположить мультифакторный характер аритмий у лиц с синдромом ДСТ, что и определяет их широкий спектр, различное прогностическое значение и различные подходы к лечению и профилактике.

Функция автоматизма синусового узла подвергается избыточным симпатическим влияниям при наличии синдрома ДСТ, что наиболее часто проявляется синусовой тахикардией. Характерен большой разброс значений суточных колебаний сердечного ритма, в то время как на ЭКГ покоя ЧСС в половине случаев не превышает нормальных величин. Количество эпизодов синусовой тахикардии может варьировать от 10 до 416 в течение суток, максимальный объем в большинстве случаев приходится на период активной физической деятельности [129]. Часто выявляется синусовая аритмия: в 10,0-43,2 % случаев [91]. У 15-20 % пациентов с ДСТ в основном в ночные часы во время сна могут регистрироваться кратковременные эпизоды синусовой брадикардии от 1 до 427 с; по данным О. В. Тихоновой (2006), продолжительность максимального эпизода – 2 мин. 11 с. Автор отмечает увеличение количества и продолжительности эпизодов у пациентов с выраженной формой ДСТ [129]. Синусовая брадикардия и аритмия чаще отмечаются у пациентов с исходной ваготонией.

У 5,0-34,0 % пациентов с синдромом ДСТ выявляется миграция водителя ритма [95, 105, 129]. Частота выявления данного нарушения ритма увеличивается

почти в два раза при проведении электрофизиологического исследования [152]. Чаще бывает миграция водителя ритма между синусовым и атриовентрикулярным узлом: сердце возбуждается под влиянием импульсов, исходящих последовательно из синусового узла, предсердий, атриовентрикулярного соединения и снова синусового узла [99]. При миграции водителя ритма ведущая роль синусового узла подавляется эктопическими водителями ритма временно. Несмотря на факт миграции водителя ритма по предсердиям и перинодальной зоне при проведении чреспищеводной электростимуляции сердца, независимо от степени ДСТ, время восстановления функции синусового узла и скорректированное время восстановления функции синусового узла обычно не превышают физиологическую норму [91]. Этот факт позволяет говорить о сохранности автоматизма синусового узла и появлении эктопических ритмов в результате наличия скрытых очагов автоматии на фоне несбалансированных нейрогенных влияний. В. М. Яковлев с соавт. (2001) предполагает, что этот электрофизиологический феномен существует из-за различной чувствительности мембран клеток синусового узла к ацетилхолину, катехоламинам [152]. По данным Т. Ф. Перетолчиной (2000) частота выявления миграции водителя ритма возрастает в 3 раза при усилении выраженности ДСТ и тяжести вегетативной дисфункции [105].

Наиболее распространенным нарушением ритма сердца среди пациентов с синдромом ДСТ является предсердная и желудочковая экстрасистолия. Появление активных эктопических комплексов может быть связано с изменением автоматической активности синусового узла, особенностями иннервации, формированием зон асинхронной деполяризации, активацией предсердных латентных очагов автоматии вследствие различия скорости реполяризации волокон миокарда и нарушения электрической гомогенности предсердий, реализующихся в условиях нарушения обмена в миокарде пациентов с ДСТ [91].

Частота предсердной экстрасистолии колеблется у больных с ДСТ при наличии ПМК от 4 до 90 % [31]. Предсердная экстрасистолия у пациентов с синдромом ДСТ регистрируется с различными вариантами эктопических

комплексов: чаще – с одним или несколькими отрицательными спайками в середине комплекса (II тип); несколько реже – с начальным положительным отклонением (I тип); редко – с начальным и конечным отрицательным отклонением (III тип) [91]. Возникновение наджелудочковых экстрасистол может быть связано с увеличением и изменением электрической активности клеток левого предсердия, подвергающегося раздражению в период систолы пролабирующей миксоматозно измененной створкой митрального клапана и/или струей митральной регургитации [152]. Так, по некоторым наблюдениям значимая наджелудочковая экстрасистолия (более 100 экстрасистол в минуту) регистрировалась только у пациентов с миксоматозной дегенерацией пролабирующих створок [152]. По другим данным у пациентов с выраженными проявлениями ДСТ предсердная экстрасистолия покоя возрастает при физической нагрузке от 10-12 до 18-25 за 1 час [91].

Желудочковая экстрасистолия, по данным различных авторов, отмечается в 14-89 % случаев при ДСТ [31]. По некоторым данным у пациентов с эхокардиографическими признаками миксоматозной дегенерации митрального клапана среднее количество ЖЭС в сутки и в час было достоверно большим, чем при отсутствии такового [152]. Эктопическая желудочковая активность у пациентов с ДСТ преимущественно представлена желудочковыми экстрасистолами I категории (I, II класс по Lown) и совпадает с периодами максимальных физических нагрузок [91]. Развитие желудочковой экстрасистолии помимо вегетативной дисфункции, гиперсимпатикотонии [91, 95, 151] может быть связано с аномальной тракцией папиллярных мышц при ПМК [151], механическим раздражением эндокарда, миксоматозно измененными хордами [31]. В генезе желудочковых экстрасистолий может играть роль присутствие малой аномалии развития сердца – аномальных хорд (механическое раздражение эндокарда в месте прикрепления аномальных хорд, наличие в тканях аномальных хорд клеток Пуркинье) [31]. При расположении точек прикрепления хорд в области межжелудочковой перегородки или папиллярных мышц риск потенциально возможных нарушений ритма возрастает [105].

Описана связь дегенеративных процессов в клапанно-хордальном аппарате с повышением активности ММП-9 [7]. В этой связи становятся интересными данные о том, имеется ли связь процессов тканевого ремоделирования с частотой нарушений сердечного ритма. Но вопрос этот пока не изучен.

У некоторых пациентов предсердные и желудочковые экстрасистолы сочетаются. «Угрожающие» экстрасистолы в основном выявляются у лиц с яркими проявлениями ДСТ: воронкообразной деформацией II-III степени, килевидной деформацией грудной клетки II степени [91, 128]. У определенной части лиц с ДСТ может выявляться синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (6,5-8,7-25 %), обусловленный функционированием дополнительных путей проведения импульса [95, 105, 129]. У этих больных в большинстве случаев определяются пароксизмальные нарушения сердечного ритма в виде атриовентрикулярных пароксизмальных тахикардий.

В реализации патофизиологических механизмов пароксизмальной тахикардии у лиц с ДСТ предполагается участие дисфункции вегетативной нервной системы с преобладанием вагусных влияний, дополнительных проводящих путей, миксоматозного изменения атриовентрикулярной зоны [152]. По данным большинства исследователей пароксизмальные нарушения ритма чаще выявляются при использовании холтеровского мониторирования ЭКГ, чем при регистрации ЭКГ покоя. По наблюдению Перетолчиной Т. Ф. (2000) у пациентов с синдромом ДСТ на ЭКГ покоя пароксизмальные тахикардии регистрируются в 5,8 % случаев, а при холтеровском мониторировании ЭКГ – в 32,5 % наблюдений [105].

Пароксизмы желудочковой тахикардии регистрируются при ДСТ редко – в 0,97-2,5 % случаев по разным данным, при этом во всех случаях имеют место выраженные проявления ДСТ с наличием деформаций грудной клетки II-III степеней [95, 129].

Регистрируемая при синдроме ДСТ пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций и пароксизмальная

желудочковая тахикардия представляет собой основу для возникновения фатальных нарушений ритма и внезапной смерти.

Фибрилляция и трепетание предсердий у лиц с ДСТ в целом регистрируются редко – в 3,9-6,2 % случаев при ХМ ЭКГ [95, 105]. При этом морфологическим субстратом является генетически детерминированное несовершенство развития соединительной ткани в эмбрио- и онтогенезе и обусловленное ими нарушение межтканевых (миокардиальных и соединительнотканых структур) взаимодействий, проявляющееся электромеханической нестабильностью; наследственное соединительнотканное и гемодинамическое ремоделирование левого (значительно чаще) и правого предсердий; асимметрия клеточных структур правого и левого предсердий; трансформация импульса от синусового узла к атрио-вентрикулярному соединению по цитологическим и функциональным (электрофизиологическим) структурам мышцы правого предсердия [152]. Уровень половых гормонов и вегетативная нервная система также могут играть роль в возникновении желудочковых аритмий [169]. При этом частота внезапной сердечной смерти в 3 раза выше у женщин с ДСТ, однако прогноз при желудочковой тахикардии хуже у мужчин [121].

Что касается нарушения проводимости при ДСТ, у большинства пациентов величина комплекса QRS находится в пределах физиологической нормы (0,10 с). У лиц с ДСТ, не имеющих органического поражения сердечной мышцы, этот структурный показатель ЭКГ изменяется вследствие биоэлектрической неоднородности миокарда. Нарушения внутрижелудочковой проводимости различной локализации регистрируются редко, чаще выявляются на фоне физической нагрузки, реже – в покое [91]. По данным О. Д. Остроумовой (1995) все пациенты с блокадой правой ножки пучка Гиса имеют эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации септальной створки трикуспидального клапана [101]. Как известно, именно в этой области начинается правая ножка пучка Гиса, располагаясь субэндокардиально [92].

Синдром удлиненного интервала QT, как возможный прогностический критерий внезапной смерти, описан во многих исследованиях у пациентов с ПМК.

Частота его выявления варьирует в широких пределах в зависимости от метода диагностики: при регистрации ЭКГ покоя – в 2,5-26,5 %, при ХМ ЭКГ – до 35,7 %, при чреспищеводной электростимуляции – до 42,6 % [152]. При этом обнаружена прямая зависимость характера и частоты аритмий от степени удлинения интервала QT [25, 126, 201]. Увеличение дисперсии скорректированного интервала QT с тенденцией к нарастанию частоты желудочковых экстрасистол также имеет место у лиц с аномально расположенной хордой [106, 192]. При этом МАРС, сочетающиеся с патологическим QT, отличаются в сравнительном аспекте более высокими показателями диастолических размера и объема левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда левого желудочка. [25].

По данным некоторых исследований у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца обнаруживается больший процент наличия ППЖ (62,9%) при единичных нарушениях ритма сердца (синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, суправентрикулярная экстрасистолия), чем в группе условно здоровых пациентов [48]. Данные же о роли в развитии нарушений ритма сердца такого маркера НРС при синдроме ДСТ, как ППП, в доступной литературе нам не встретились.

У значительного числа пациентов с ДСТ наблюдается синдром вегето-сосудистой дистонии, который обнаруживается уже в пубертатном возрасте, и рассматривается как обязательный компонент ДСТ, усугубляющий её течение [171, 198]. При этом по мере увеличения числа внешних признаков и количества МАРС возрастает и степень выраженности вегетативных нарушений. По данным литературы у большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречаются смешанные формы, в малом проценте случаев – ваготония [77].

Напряженное функционирование симпатического звена нервной системы при ДСТ сопровождается избыточным выбросом катехоламинов, что влечет за собой изменение обменных процессов в миокарде, повышенное потребление кислорода, мобилизацию внутриклеточного магния, способствуя его выведению с мочой; это нарушает экономичность работы сердца, функционирующего в этих условиях с

максимальной затратой энергии [128]. Кроме того, гиперсимпатикотония может активировать аномальные пути проведения, что является предиктором возникновения жизнеугрожающих аритмий.

Таким образом, на сегодняшний день хорошо изучено, что у лиц с синдромом ДСТ часто встречаются такие морфологические изменения миокарда, как ПМК и ДХЛЖ, служащие основой электрофизиологического ремоделирования ЛЖ. Доказана большая частота встречаемости нарушений сердечного ритма при этой патологии. Во многих исследованиях такой предиктор ВСС, как удлинение интервала QT удалось связать с наличием ПМК и ДХЛЖ. Кроме того, у лиц с синдромом ДСТ описана связь возникновения жизнеугрожающих аритмий с нарушением вегетативного баланса и наличием ППЖ. Однако, остаются неизученными такие предикторы ВСС, как ППП, микроальтернация Т-волны, турбулентность сердечного ритма. До сих пор неизвестно, как процессы тканевого ремоделирования при синдроме ДСТ, маркерами которых являются MMP-9, TIMP-1 и sVCAM-1 и др. сказываются на формировании электрической нестабильности миокарда.

1.3. Структурно-функциональное ремоделирование сердца и легких у лиц с бронхообструктивными заболеваниями на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани

Одной из причин формирования индивидуальных особенностей течения ХБОП можно рассматривать выраженность ДСТ [53, 56]. Ряд исследователей считает, что ДСТ у больных ХБОП определяется почти в 70% случаев и способствует развитию и прогрессированию осложнений ХБОП. При этом тяжесть клинических проявлений и наличие осложнений ХБОП зависит от количества стигм ДСТ у этих больных. Таким образом, ДСТ является фактором, усугубляющим течение и прогноз ХБОП, что необходимо учитывать при лечении и профилактике этих заболеваний [34].

Представляя собой генетически детерминированную аномалию структуры соединительной ткани, ДСТ характеризуется системностью патологического процесса, существенным образом влияя на характер и течение приобретенных заболеваний [44, 59, 61]. Слабость соединительнотканых структур легочной ткани предрасполагает к развитию патологии органов дыхания [38, 82, 84]. Склонность к формированию обструктивных нарушений, наличие гиперреактивности бронхов при ДСТ отмечены многими авторами [84, 89]. Морфологические изменения бронхолегочной системы при ДСТ приводят к изменениям функции мышечно-хрящевого каркаса трахео-бронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышенно эластичными, что отрицательно сказывается на дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол [52, 84, 89]. Это играет ведущую роль в развитии осложнений, а также способствует развитию рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии [82, 84, 89]. Врожденный дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов приводит к повышенной их подвижности, возникновению бронхоэктазов, пневмосклероза [68, 77, 84, 103].

У пациентов с бронхиальной астмой и проявлениями ДСТ быстрее возникает легочная гипертензия [83], пневмофиброз, что обуславливает тяжелое течение заболевания [77, 84, 102]. Более того, ряд исследователей считает, что дефект соединительной ткани уже может служить причиной возникновения БА [256]. Доброкачественный синдром гипермобильности суставов, синдром Элерса-Данло и БА могут быть разными проявлениями одного и того же генетического дефекта [228, 233].

Наиболее всесторонне эта проблема освещена в работе С. М. Гавалова и В. В. Зеленской [15]. Ими было обследовано 385 детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких, среди которых при наличии признаков ДСТ атопическая бронхиальная астма выявлялась у 58,9 % лиц, рецидивирующий обструктивный бронхит – у 17,1 %, хронический деформирующий бронхит – у 14,9 % и др. У детей с ДСТ БА чаще провоцировалась физической или эмоциональной нагрузкой; проявлялась кашлем, длительной одышкой, иногда

спонтанным пневмотораксом; при лечении требовалось более длительное применение бронхолитической и кортикостероидной терапии. Наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена лишь у 27 % детей, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 85 %. Обострения у детей с ДСТ имели длительный характер (до 45-65 дней) у 60% больных против 27,3 % у детей без признаков ДСТ. Для достижения ремиссии 63,6 % больным с признаками ДСТ требовалось применение трех курсов антибиотиков, а в контрольной группе – лишь 18,2 % пациентов. Важно, что авторы отмечают вовлечение разных систем организма в диспластический процесс у пациентов с бронхолегочной патологией, имеющих признаки ДСТ. Это изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде пролапса митрального клапана, добавочных хорд и расширения устья аорты (у 32 % детей), изменения со стороны опорно-двигательного аппарата в виде плоскостопия (97 %), нестабильности шейного отдела позвоночника (17 %), привычных вывихов (2 % детей).

Что касается изучения вопроса функционирования сердечно-сосудистой системы при сочетании ХБОП и синдрома ДСТ, работы в этой области продолжаются. Имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению некоторых аспектов работы сердца при сочетании заболеваний органов дыхания и ДСТ [65, 100]. Так, например, было доказано, что распространенность трахеобронхиальной дискинезии нарастает по мере увеличения количества и выраженности малых аномалий сердца: от 50 % у больных с единичными ДХЛЖ до 80 % при сочетании множественных ДХЛЖ с ПМК [119]. Но сведений о детальной диагностике состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с БОС на фоне синдрома ДСТ в доступной литературе нам не встретилось. Этот факт представляет актуальность нашего исследования. Целью работы явилось изучение электрокардиографических предикторов внезапной сердечной смерти у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани и оценка условий их формирования.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал и объем исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «ГКБ №2 им. Ф. Х. Граля» г. Перми. Объект исследования – случайно выбранные пациенты с бронхообструктивным синдромом, поступившие в пульмонологическое отделение.

Критерии включения: лица в возрасте от 40 до 80 лет с установленным ранее диагнозом ХОБЛ и БА в соответствии с рекомендациями GOLD, 2011 [19], GINA, 2011 [20]. Степень ограничения воздушного потока определяли по результатам оценки постбронходилатационного отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ).

Критерии исключения: пероральный прием кортикостероидных гормонов, бронхиальная обструкция на фоне другой патологии, наличие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний эндокринной, нервной систем, ревматологической, онкологической патологии.

Обследовано 100 больных, средний возраст которых составил $61,5 \pm 1,0$ год: 52 мужчины (средний возраст $61,0 \pm 1,3$ года) и 48 женщин (средний возраст $61,5 \pm 1,5$ года), $p=0,772$. Наиболее многочисленную группу составили лица в возрасте 60-69 лет – 35 человек. Распределение лиц по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по полу и возрасту

Возраст, лет Пол	40-49	50-59	60-69	70-80	Всего
Мужчины, чел	6	15	21	10	52
Женщины, чел	7	14	14	13	48
Всего	13	29	35	23	100

2.2. Структура исследования

Обследование включало сбор анамнеза, клиническое интервью, анкетирование по анкете, разработанной на кафедре терапии и семейной медицины Пермской государственной медицинской академии, с последующей обработкой результатов компьютерной программой «САМПО» [22]. В анкету вносились паспортные данные пациента, диагноз, сведения о таких факторах риска сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, как курение (стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день), отягощенная наследственность по раннему развитию нижеперечисленных заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть у кровных родственников в возрасте до 55 лет), склонность к гиподинамии, избыточному употреблению соли, наличие негативных эмоций и нарушение сна вследствие хронического стресса. Также выявлялось наличие профессиональных вредностей, признаков иммунодефицита (с указанием частоты простудных заболеваний, частоты обострений БОС), наследственная патология легких.

Физикальное обследование включало регистрацию ряда антропометрических показателей: измерение роста (см) и массы тела (кг) и определение индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. ИМТ от 16,5 до 18,4 кг/м² оценивали как дефицит массы тела, от 18,5 до 24,9 кг/м² – как нормальную массу тела, в пределах 25,0 – 29,9 кг/м² – как избыточную массу тела, ожирение – при ИМТ более 30,0 кг/м² [72]. 43,0 % наших пациентов имели нормальную массу тела, но у 50,0 % лиц выявлялась та или иная степень избыточной массы тела, причем ожирением женщины страдали достоверно чаще мужчин (таблица 2).

Таблица 2

Распределение обследованных лиц по значениям индекса массы тела, чел.

	Дефицит	Нормальная	Избыточная	Ожирение
Пол				
Мужчины	5	28	13	6
Женщины	2	15	9	22
p_z	0,564	0,183	0,751	0,048

Маркёры ДСТ выявлялы при внешнем осмотре [23, 87, 134]:

1. Объем движений в суставах определяли по методу «суставного счета» С.Сarter и J.Wilkinson в модификации P.Beighton и соавт. (1973) [167].

Последовательно оценивали следующие признаки:

- Пассивное переразгибание мизинца более 90 градусов.
- Возможность пассивного приведения I пальца кисти к предплечью.
- Переразгибание в локтевом суставе более 10 градусов.
- Переразгибание в коленном суставе более 10 градусов.
- Возможность коснуться пола ладонями при наклоне вперед с выпрямленными в коленных суставах ногами.

Наличие любого признака оценивали в 1 балл. Так как первые четыре признака являются парными, а последний – непарный, то максимально можно было получить 9 баллов, что принимали за генерализованную гипермобильность, 5-8 баллов оценивали как выраженную гипермобильность, 3-4 балла – как легкую гипермобильность, 0-2 балла – отсутствие гипермобильности [182, 210]. Все измерения суставной подвижности проводили с использованием одного и того же угломера.

2. Оценивали состояние костно-мышечной системы по нарушению осанки во фронтальной и сагиттальной плоскостях [133]. При осмотре учитывали степень выраженности физиологических изгибов позвоночника, форму линии остистых отростков, симметричность грудной клетки, уровень надплечий, лопаток, крыльев подвздошных костей, симметричность треугольников талии (образованы свободно свисающей рукой и областью талии обследуемого).

3. За проявление связочно-суставной слабости принимали продольное и/или поперечное плоскостопие. Продольное плоскостопие выявляли с помощью метода Фридлянда с расчетом подометрического индекса. Для этого измеряли высоту стопы (расстояние от пола до верхней поверхности ладьевидной кости – на 1,5 см кпереди от голеностопного сустава, в мм) и длину стопы (расстояние от кончика первого пальца стопы до задней округлости пятки, в мм) [151]. Подометрический индекс рассчитывали, как отношение высоты стопы к ее длине,

умноженное на 100. Индекс от 29 до 27 расценивали как пониженный свод стопы; индекс менее 27 – как плоскостопие [134]. Особо обращали внимание на основной симптом поперечного плоскостопия – наличие hallux valgus [134].

4. Состояние кожных покровов определяли по степени растяжимости кожи, по величине кожной складки (см) над локтевыми суставами [134]. Растяжимость кожи считали повышенной при величине кожной складки от 3 см и более. Обращали внимание на качественные признаки: выраженность сосудистого рисунка, эластичность, наличие стрий, сухость, наличие подкожных узелков на голених и над локтевыми суставами [11].

5. Выявляли соотношения некоторых продольных размеров тела [134]: «(кисть/рост) • 100%» - более 11 %, «(стопа/рост) • 100%» - более 15 %, «(верхний сегмент / нижний сегмент)» менее 0,85 и «размах рук / рост» - более 1,1.

6. Оценивали тесты «запястья» и «большого пальца» [184, 248]. Первый тест считался положительным, если дистальные фаланги первого и пятого пальцев одной руки частично перекрещивались при обхвате запястья противоположной руки. Второй тест оценивали как положительный, если дистальная фаланга первого пальца кисти при его максимальном сгибании смещалась за ульнарный край ладони [76].

7. Выявляли наличие миопии, нефроптоза, варикозного расширения вен (нижних конечностей, яичка, геморроидальных вен), грыж передней брюшной стенки, используя данные анамнеза и амбулаторных карт.

8. Оценивали особенности строения челюстно-лицевой области при осмотре. Узкий тип лица выявляли по фациальному морфологическому индексу (индексу Изара), рассчитываемому по формуле: $IFM = \text{длина лица (см)} / \text{ширина лица (см)}$ [134]. Длину лица измеряли от точки, находящейся на пересечении срединной плоскости и касательной к надбровным дугам, до точки, находящейся на срединной плоскости под подбородком. Ширину лица определяли между наиболее выступающими точками скуловых дуг. Величину индекса от 104 и выше оценивали, как узкое лицо, от 97 до 103 – среднее, от 96 и ниже – широкое лицо [134]. Определяли асимметрию и «угловатый» профиль лица («птичье выражение

лица») – сочетание малого, западающего подбородка (микрогении) и выступающей вперед средней части лицевого отдела черепа [21]. Оценивая состояние височно-нижнечелюстного сустава, обращали внимание на хруст и боль в суставе при движениях [185]. По данным анамнеза, при осмотре ротовой полости определяли патологию прикуса, положение отдельных зубов, адентию, диастемы, тремы, высокое нёбо, короткую уздечку языка.

9. Выявляли наличие малых аномалий развития (стигм дисэмбриогенеза): приращение передней части мочки уха, «оттопыренные» уши [127]; «голубой» оттенок склер (оценивали при естественном освещении); медиальную или латеральную клинодактилию (боковое искривление мизинца или указательного пальца) [127] и наличие поперечной ладонной складки [35], преобладание длины четвертого пальца кисти над вторым, второго пальца стопы над первым и наличие «сандалиевидной» щели – широкого промежутка между первым и вторым пальцами стопы [42].

Касаясь возрастных аспектов диагностики, мы брали во внимание и тот факт, что многие признаки, обычно ассоциирующиеся с ДСТ, могут быть связаны с процессами старения: сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие, варикозная болезнь и др., что, естественно, затрудняет выявление многих синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп [88, 90]. Другие, например, мобильность суставов, с возрастом уменьшаются, что также требовало тщательного и целенаправленного сбора анамнеза для уточнения диагноза синдрома ДСТ. В этих случаях мы опирались на то, что наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики ДСТ обладают костные признаки [42, 134].

В итоге при комплексном обследовании пациентов на предмет наличия маркёров ДСТ было выделено преобладание четырёх симптомокомплексов, типичных для ДСТ:

1) костно-мышечный (острый эпигастральный угол, узкий лицевой скелет, высокое небо, «угловатый» профиль лица, положительные признаки «запястья» и «большого пальца», низкие значения индекса массы тела, индексов «обхват

предплечья/длина II пальца кисти», «обхват шеи/длина грудино-ключично-сосцевидной мышцы», деформации грудины и др.), который выявлялся в 83,0 % случаев;

2) связочно-суставной (гипермобильность суставов, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, нарушения осанки, плоскостопие и др.), который выявлялся в 58,0 % случаев;

3) кожный (гиперэластичность кожи, выраженный подкожный сосудистый рисунок, сухость кожи, наличие стрий и др.), выявляемый в 31,0 % случаев;

4) кардиальный (пролапсы клапанов сердца и/или дополнительные хорды желудочков), выявленный в 42,0 % случаев (по данным эхокардиографии).

У 4-х обследованных пациентов не было выявлено ни одного симптома ДСТ.

У 21-го человека обнаружен комплекс признаков ДСТ в какой-либо одной системе органов. Эти признаки чаще относились к костно-мышечному аппарату (61,9 %). Связочно-суставной симптомокомплекс выявлялся в 14,3 % случаев, кожный симптомокомплекс не встречался совсем. Изолированный кардиальный симптомокомплекс был представлен ДХЛЖ у одного человека. Согласно ранее проведенным исследованиям [134], этими признаками можно пренебречь и считать, что ДСТ у таких лиц отсутствует.

Наличие маркёров ДСТ в двух системах органов, т.е. средняя выраженность проявлений ДСТ [134], встречалось у 38-и пациентов, у которых наиболее часто костно-мышечный симптомокомплекс сочетался со связочно-суставным (52,6 %), реже – с кардиальным (18,4 %) и кожным (15,8 %).

У 31-го человека выявлялось сочетание признаков ДСТ в трех системах организма. Причем в 45,2 % случаев встречалось сочетание изменений в связочно-суставной, костно-мышечной и кардиальной системах. Связочно-суставная, костно-мышечная и кожная системы были совместно вовлечены в процесс у 32,3 % лиц, костно-мышечная, кардиальная и кожная – у 22,5 % лиц.

У 6-ти обследованных лиц (4-х женщин и 2-х мужчин) выявлялись признаки ДСТ в четырех системах организма. Вовлечение в диспластический процесс трех - четырех систем органов принимали за синдром ДСТ [134].

Пациенты были разделены на три группы в соответствии с наличием и распространенностью маркёров ДСТ [134]. В первую группу вошли 25 лиц без признаков ДСТ или их наличием в одной системе организма. Средний возраст этих больных составил $59,8 \pm 1,9$ лет. Мужчин было 48,0 %, женщин 52,0 %. Вторую группу составили 38 лиц с наличием маркёров ДСТ в двух системах организма. Их средний возраст составил $62,0 \pm 1,4$ года. Мужчин и женщин было поровну, по 50,0 %. В третью группу вошли 37 человек с наличием синдрома ДСТ. Их средний возраст составил $62,2 \pm 1,8$ лет. Мужчин было 56,8 %, женщин 43,2 %.

От всех пациентов получено письменное добровольное согласие на проводимые исследования [107]. Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера (приказ № 110 от 21.09.2011). Структура исследования представлена на рисунке 1.

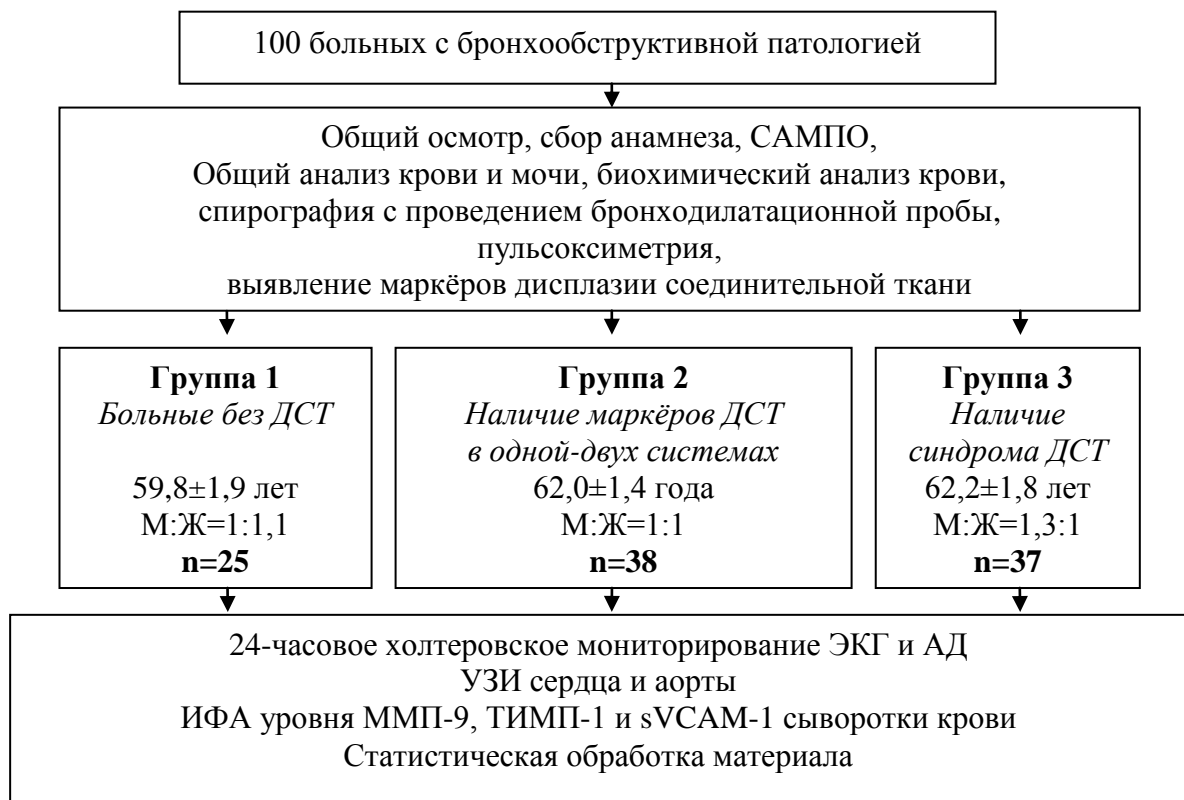


Рисунок 1. Структура исследования.

2.3. Методы исследования и используемые средства

Лабораторные методы диагностики включали стандартные клинические и биохимические анализы крови и мочи по общепринятым методикам. Для оценки состояния межклеточного матрикса изучали ключевые эффекторы тканевого ремоделирования – матриксную металлопротеиназу 9 типа (ММП 9), тканевой ингибитор матриксных протеиназ 1 типа (ТИМП 1) и растворимую форму молекулы межклеточной адгезии – sVCAM-1. Исследование проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) - ELISA - с использованием реактивов фирмы «Bender Medsystems» (GmbH).

Инструментальные методы диагностики включали 24-часовое ХМ ЭКГ с одновременным СМАД, спирографию, пульсоксиметрическое исследование SpO₂ и эхокардиографию по специально разработанному протоколу с определением структурно-функциональных характеристик сердца. Исследования проводились в отделении функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ №2 им. Ф. Х. Граля» г. Перми.

Суточное автоматическое мониторирование ЭКГ и АД проводили на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-04-АД-3» (ЗАО «Инкарт», Россия, 2007). Для исключения искажения результатов, обусловленных поведенческой активностью, пациентам предлагали соблюдать некоторые правила поведения в период мониторирования. Обследуемые вели дневник, где отмечали время и характер физической, умственной и эмоциональной нагрузки, какие-либо изменения самочувствия, время сна и бодрствования, приема пищи и лекарств. Эти записи учитывались при интерпретации данных.

ЭКГ регистрировали в трех ортогональных отведениях по Симпсону. Оценивали среднюю, минимальную и максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) для периодов сна и бодрствования и вычисляли циркадный индекс (ЦИ) ЧСС, как отношение среднего значения ЧСС в период бодрствования к среднему значению ЧСС в период сна. При этом величину ЦИ ЧСС в пределах

1,24-1,44 принимали, как отражающую стабильную вегетативную организацию суточного ритма сердца [71].

Подсчитывали общее количество НЖЭС, ЖЭС за сутки, характер экстрасистолии (а именно – наличие парных, групповых и полиморфных экстрасистол, эпизодов неустойчивой тахикардии), циркадность нарушений ритма сердца.

Программа позволяла анализировать ЭКГ высокого разрешения, в основе которой лежит усреднение большого количества кардиоциклов (200-500), многократное усиление сигнала, фильтрация в различных частотных диапазонах с последующим компьютерным анализом [47]. Это позволило изучать вариабельность и турбулентность ритма сердца, поздние потенциалы предсердий и желудочков, микроальтернацию Т-зубца.

Изучали турбулентность сердечного ритма, т.е. краткосрочные колебания ЧСС, которые следуют после ЖЭС [245]. Использовали два показателя турбулентности ритма сердца: начало турбулентности, т.е. величину учащения синусового ритма вслед за ЖЭС, и наклон турбулентности — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Значения этих параметров $>0\%$ и $<2,5$ мс/RR соответственно считали патологическими [247].

Характеристики эпизодов ишемического смещения сегмента ST оценивали согласно Национальным российским рекомендациям по ХМ ЭКГ 2013 года [79]. Критериями достоверности эпизодов ишемического смещения ST были: 1 мм (100 мкВ) и более от исходного для горизонтальной и косонисходящей депрессии ST; и 1,5 мм (150 мкВ) и более для косовосходящей депрессии ST при длительности эпизода смещения не менее 1 минуты. Учитывали субъективные ощущения пациента во время транзиторной ишемии миокарда, фон, на котором они возникали (физическая, эмоциональная нагрузка и др.) и взаимосвязь эпизодов ишемии с изменениями других параметров ХМ ЭКГ (аритмии, колебания АД) и приемом лекарственных препаратов.

Оценивали динамику стандартных параметров QT-интервала:

- QT – значение QT-интервала в абсолютных единицах измерения (мсек),

- QTc – QT скорректированный, т.е. отнесенный к корню квадратному из R-R в секундах.
- D(QT) – дисперсия QT или максимальная разница окончания T-зубца в разных отведениях; в норме составляет 20-50 мс [215, 227].

Изучали явление микроальтернации T-волны – периодических колебаний амплитуды и/или полярности зубца T с частотой, примерно в два раза меньшей ЧСС, то есть чередование увеличения и уменьшения амплитуды через один удар сердца [250]. Микроальтернацию T-волны называют одним из наиболее грозных признаков электрической нестабильности миокарда [79]. При этом выявление микроальтернации T-волны при ХМ выше $65 \mu V$ у взрослых и $55 \mu V$ у детей рекомендуется отражать в заключении по ХМ как проявление признаков электрической нестабильности миокарда и интерпретироваться в контексте общей клинической картины больного, как фактор риска развития жизнеугрожающих аритмий [79, 243, 257].

Также рассчитывали минимальные, максимальные и средние значения интервала PQ в разные периоды суток, производился поиск отклонений PQ – интервала от нормы (120-200 мс), что позволяло, в частности, описывать АВ-блокаду 1 степени [99].

Оценивали динамику параметров variability ритма сердца (BPC), используя Национальные российские рекомендации по ХМ ЭКГ 2013 года. Изучали следующие временные характеристики BPC:

avNN – среднее значение нормальных RR (т.е. NN),

SDNN – стандартное среднеквадратичное отклонение всех NN интервалов, т.е. квадратный корень дисперсии, отражает все периодические составляющие variability за время записи,

rMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами,

SDANN – стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 мин непрерывной записи, которое оценивает изменения сердечного ритма с длиной волны более 5 мин,

$pNN50$ – пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек., к общему количеству NN интервалов в записи, в %,

$SDNNidx$ – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи.

При этом ВРС считали сниженной при значениях SDNN ниже 100 мс. Если же параметр SDNN был меньше 50 мс, то снижение ВРС оценивали как значительное [3, 80, 194].

Также анализировали частотные характеристики ВРС:

VLF – мощность спектра при частоте ниже 0,04 Гц,

LF – мощность спектра при частоте 0,04-0,15 Гц,

HF – мощность спектра при частоте 0,15-0,40 Гц,

nHF – нормированная мощность спектра, вычисленная по формуле:

$$nHF = (HF / (LF + HF)) \cdot 100 \%$$

LF/ HF – индекс вегетативного баланса.

Для описания ППП использовали временные и амплитудные характеристики ЭКГ высокого разрешения: длительность фильтрованного зубца P (P_{total} , мс) и среднеквадратичную амплитуду за последние 20 мс зубца P ($RMS20$). Критериями наличия ППП считали сочетание $P_{total} \geq 120$ мс и $RMS20 < 3,5$ мкВ [45, 80].

ППЖ определяли согласно стандартной методике [80, 136, 174, 253], учитывая продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения ($Tot\ QRSF$) более 114 мс, длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминального комплекса QRS ($LAS\ 40$) – более 38 мс и среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS ($RMS40$) – менее 20 мкВ. Наличие ППЖ определяли при совпадении 2-х критериев из 3-х вышеперечисленных.

Суточное мониторирование АД производили одновременно с холтеровским мониторированием ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04-АД-3». При проведении СМАД микрофон прикрепляли на среднюю треть левого плеча в точку максимального пальпаторного ощущения пульсации плечевой артерии. Сверху накладывали пневмоманжету, которая имела внутреннюю пневматическую

камеру шириной от 13 до 15 см, длиной 30-35 см и охватывала не менее 80 % окружности конечности. Для пациентов с окружностью конечности более 32 см и менее 22 см выбирали манжеты увеличенных и сниженных размеров, чтобы не допускать завышения и занижения значений АД [29]. Измерения АД выполнялись по методу Короткова и осциллометрически [112] по заданной программе: каждые 15 минут в дневное время и через 30 минут – ночью. Результаты обследования признавались пригодными для дальнейшего анализа в том случае, если прибор обеспечивал не менее 80 % удовлетворительных измерений из запрограммированных на 24 часа [29, 193].

По данным СМАД определяли среднее систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) за сутки, днем и ночью, а также суточный ритм АД, который складывался из нескольких параметров:

- индекса измерений (ИИ) – то есть процента времени, при котором значения АД превышают нормальные значения без учета времени, прошедшего после одного измерения АД до следующего;
- индекса времени (ИВ) – процента времени, в течение которого АД превышает «нормальный» («безопасный») уровень в отдельные временные интервалы, что отражает степень стабильности повышенного давления. В качестве "критических" величин использовали значения дневного АД 140/90 мм рт.ст. и ночного – 120/80 мм рт.ст. [29];
- индекса площади (ИП), который учитывает одновременно ИВ и ИИ;
- нормированного индекса площади (НИП) – отношение ИП ко времени анализа (для исключения ошибок при расчетах).

Также оценивали частоту «выхода» АД за «безопасный» или «критический» нижний уровень АД, то есть ИИ, ИВ, ИП и НИП гипотензии.

Анализировали типы суточных профилей АД в зависимости от степени ночного снижения (СНС) АД, выявляя при этом либо преобладание недостаточной СНС САД (Non-dipper), либо нормальную СНС САД (Dipper), либо повышенную СНС САД (Over-dipper), либо устойчивое повышение ночного САД с эпизодами ночного подъема АД (Night-picker). На основании полученных результатов

судили о дисбалансе ВНС. Для этих же целей анализировали ЦИ САД и ДАД (разница средних значений АД за периоды бодрствования и сна, в %), вариабельность АД при СМАД (стандартное отклонение АД от средней величины за дневной и ночной периоды), утренний подъем САД и ДАД – для уточнения степени риска развития осложнений в утренние часы (в первые 2-4 часа после пробуждения). Для оценки утренней динамики АД также определяли величину утреннего подъема (ВУП) АД (это разница между утренним максимальным и минимальным ночным АД, выраженная в абсолютных цифрах; составляет в норме для САД до 56 мм рт.ст., для ДАД – до 36 мм.рт.ст.) и скорость утреннего подъема (СУП) АД (в норме < 10 мм рт.ст./ч для САД и < 6 мм рт.ст./ч для ДАД) [29, 86, 140]. В качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, по некоторым данным, не зависящего от уровней ДАД и САД, оценивали среднюю величину пульсового давления (в норме <53 мм рт.ст.) [29].

Холтеровский монитор, используемый нами, позволял оценивать одно отведение реопневмограммы (РПГ), а также двигательную активность и положение тела пациента с помощью встроенного двухпозиционного акселерометра. Электроды, с которых снималась РПГ, устанавливались по правой и левой средней подмышечной линии в 5 межреберье для регистрации дыхательной кривой с отображением дыхательных движений как правого так и левого легкого, как при грудном, так и диафрагмальном дыхании. Причем для удобства с этих же электродов снималась ЭКГ. Таким образом, программа позволяла оценить нарушения дыхания во время ночного сна. [70]. Эпизоды гипопноэ определяли при уменьшении амплитуды дыхания на 50 % и более в течение 10 с и более, эпизоды апноэ – при уменьшении амплитуды на 90 %, подсчитывали их длительность и число. Если РПГ не была пригодна для анализа хотя бы в течение 3 ночных часов, то результат не определялся. В качестве показателя степени тяжести дыхательных нарушений принимали индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). Синдром апноэ во сне оценивался как «легкий» при ИАГ от 5 до 15 в час, как средней степени выраженности – при ИАГ 15–30 в час, как «тяжелый» – при ИАГ более 30 в час [258]. При выявлении дыхательных

расстройств рекомендовали проведение кардиореспираторного мониторинга и полисомнографического исследования [240].

Для объективной характеристики респираторных нарушений всем больным проведена спирометрия путем регистрации петли поток/объем на аппарате “SCHILLER spirovit SP-260” (Швейцария, 2006 г.), опираясь на опубликованные рекомендации [20, 241]. Исследование проводилось в первой половине дня, натощак, не ранее, чем через 6 часов после приема бронхолитических лекарственных препаратов короткого действия и агонистов длительного действия – за 12 часов до начала исследования. Основными оцениваемыми параметрами являлись:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л),
- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л),
- отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (%),
- средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% объема ФЖЕЛ (СОС_{25-75%}, л/сек),
- пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, л/сек),
- максимальная объемная скорость в момент выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}, л/сек).

Полученные данные оценивали при сравнении их с должными величинами, рассчитанными для лиц соответствующего пола, возраста и роста по R.J.Knudson, 1976 [20, 240]. Индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ•100%) считали сниженным при его значениях меньше 70 % [6], что интерпретировали, как обструктивное нарушение проходимости дыхательных путей [125].

Для исследования обратимости обструкции использовали стандартную пробу с бронходилататором (сальбутамол в дозе 400 мкг) с повтором функционального исследования через 15 минут после ингаляции препарата. При расчете бронходилатационного ответа оценивали степень прироста показателя ОФВ₁: пробу считали положительной и выявленную обструкцию оценивали, как обратимую, если прирост ОФВ₁ (ΔОФВ₁) составлял 12 % либо ≥200 мл по сравнению со значением до ингаляции [19, 20]. Подтверждением ограничения

скорости воздушного потока считали постбронхолитические значения $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,70$ у.е. [219].

Для неинвазивной оценки степени насыщения крови кислородом использовали метод пульсоксиметрии при помощи пульсового оксигемометра Dixon Storm 5000 (Россия, 2009 г.). В основе метода — спектрофотометрический способ оценки количества оксигемоглобина в крови. За нормальную сатурацию принимали SpO_2 95 % и более [111].

Рентгенографию легких проводили всем обследуемым при поступлении в пульмонологическое отделение.

Ультразвуковое исследование сердца было проведено на аппарате “Vivid S7” (General Electric, США, 2010 г.) с использованием датчика с частотой 10 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в М-модальном режиме по специально разработанному протоколу. Определяли переднезадний конечно-диастолический размер левого предсердия, конечно-систолический размер и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСлж), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), диаметр аорты на уровне её корня, синусов Вальсальвы, восходящего отдела. Рассчитывали структурно-геометрические и функциональные показатели [113]: конечно-диастолический и систолический объемы ЛЖ по Teicholtz и их индексы, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), г; по формуле Devereux R.V. et al. [197], индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела ($г/см^2$), принимая за норматив значения < 95 $г/см^2$ для женщин и 115 $г/см^2$ для мужчин. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТСлж) рассчитывали по формуле: $ОТСлж = (ТЗСлж + ТМЖП) / КДР$. Систолическую функцию оценивали по величине фракции выброса и ударного объема. Диастолическую функцию сердца изучали по временным и скоростным параметрам трансмитрального диастолического потока. Выявляли наличие пролапсов клапанов сердца и дополнительных хорд ЛЖ. Также при доплерэхокардиографическом исследовании выявляли признаки наличия регургитации на клапанах степень ее выраженности.

2.4. Статистические методы исследования

Полученные данные были обработаны при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 6,1.

Количественные данные при нормальном распределении показателей представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка; при неправильном типе распределения – в виде $Me (LQ; HQ)$, где Me – медиана, LQ и HQ – нижний и верхний квартили, соответствующие 25 и 75 процентилям [13]. Достоверность различий определена по критериям Стьюдента (t), Крускала-Уоллиса (Q) или Манна-Уитни (U). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [18].

Для качественных показателей вычисляли частоту встречаемости в виде процента. Достоверность различий в этом случае рассчитывали с помощью критерия «хи-квадрат» (χ^2) [110].

Для выявления дополнительных сведений о наличии скрытых связей между изучаемыми показателями в работе были использованы такие статистические методы, как корреляционный (с определением коэффициента корреляции Пирсона (r)), кластерный (методом одиночных связей) и факторный анализы. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционную взаимосвязь считали слабой при значении коэффициента корреляции менее 0,3; как средней – при значении от 0,3 до 0,6; тесной – от 0,7 до 1,0; знак «+» указывал на прямую, а знак «-» – на обратную направленность связи. С помощью кластерного анализа исследуемые показатели группировали по степени их близости в иерархические агломерации и на основании величины евклидова расстояния. Выявленные линейные связи графически отражали на дендрограммах [14].

ГЛАВА 3.
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБЩЕГО ОСМОТРА,
ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ, СПИРОГРАФИИ,
ПУЛЬСОКСИМЕТРИИ, СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Среди обследованных нами пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение ГБУЗ «ГКБ №2 им. Ф. Х. Граля» г. Перми с симптомами бронхиальной обструкции выявлено, что во всех группах преобладали лица с ХОБЛ – 76,5 % обследованных (рисунок 2).

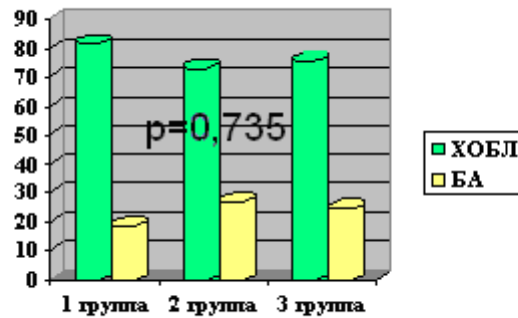


Рисунок 2. Распределение пациентов по основному заболеванию, послужившему поводом к госпитализации.

Степень тяжести как ХОБЛ, так и БА у всех пациентов чаще была средней выраженности, несколько реже – тяжелой (таблица 3). При этом длительность основного заболевания (по данным амбулаторных карт пациентов) в группах не различалась и регистрировалась в среднем в течение $11,68 \pm 2,3$ лет: для ХОБЛ цифры составили $10,0 \pm 2,58$ лет в 1-й группе, $11,6 \pm 2,06$ лет во 2-й группе и $12,6 \pm 2,32$ лет в 3-й группе, $p=0,779$; для БА: $19,2 \pm 8,78$; $13,2 \pm 2,51$ и $12,3 \pm 3,05$ лет в группах соответственно, $p=0,892$.

Степени тяжести основной нозологии у наблюдаемых пациентов, %

Нозология		1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Степень тяжести ХОБЛ	Легкая	0,0	3,7	0,0	0,416
	Средняя	60,0	59,3	58,6	0,931
	Тяжелая	40,0	37,0	41,4	0,962
Степень тяжести БА	Легкая	0,0	0,0	12,5	0,177
	Средняя	60,0	90,9	75,0	0,227
	Тяжелая	40,0	9,1	12,5	0,361

По характеристике функции внешнего дыхания лица в разных группах были идентичны. У четверти лиц наблюдалось резкое снижение такого статического показателя, как ФЖЕЛ. Значения ФЖЕЛ составили 59,0 (41,0-72,0) % от должного в 1-й группе, 62,0 (50,0-75,0) – во 2-й группе, 62,0 (41,0-81,0) – в 3-й группе, $p=0,881$. Динамические параметры спирограммы у большей части обследованных также были существенно снижены. ОФВ1 составил 40,50 (30,0-66,0), 51,0 (41,0-67,0) и 48,0 (30,0-72,0) % от должного в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p=0,493$. Показатель МОС 25% в 1-й группе равен 27,0 (15,0-56,0) % от должного, во 2-й группе – 32,0 (20,0-54,0), в 3-й группе – 30,3 (10,0-52,5) % от должного, $p=0,514$. МОС 50% составил в 1-й группе 14,5 (9,0-34,0) % от должного, во 2-й группе – 20,0 (14,0-31,0), в 3-й группе – 17,0 (7,0-33,0) % от должного, $p=0,460$. Значения МОС 75% представлены в 1-й, 2-й и 3-й группах как 14,0 (10,0-26,0), 17,0 (14,0-5,0) и 14,0 (10,0-22,0) % от должного, $p=0,311$. Постбронходилатационные результаты исследования функции внешнего дыхания у пациентов представлены в таблице 4, где параметры спирограммы в разных группах также были статистически одинаковыми. По данным прироста ОФВ1 (Δ ОФВ1), бронходилатационная проба являлась положительной у 43,5 % обследованных лиц, отрицательной – у 56,5 % пациентов.

Таблица 4

**Постбронходилатационные показатели функции внешнего дыхания
обследованных пациентов**

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
------------	----------	----------	----------	---

	n=25	n=38	n=37	
ФЖЕЛ, % долж.	66,0 (43,0–78,0)	67,0 (55,0–80,0)	67,0 (47,0–82,0)	0,652
Δ ФЖЕЛ, %	5,0 (2,0–12,0)	11,0 (4,0–23,0)	6,0 (1,0–14,0)	0,292
ОФВ1, % долж.	45,0 (32,0–69,0)	61,0 (45,0–73,0)	48,0 (32,0–75,0)	0,307
Δ ОФВ1, %	9,0 (1,0–15,0)	12,0 (6,0–23,0)	9,0 (4,0–16,0)	0,226
ОФВ1/ФЖЕЛ, % долж.	75,0 (69,0–94,0)	84,0 (73,0–95,0)	75,0 (62,0–90,0)	0,195
Δ ОФВ1/ФЖЕЛ, %	2,0 (–4,0–4,0)	1,0 (–4,0–12,0)	4,0 (–4,0–9,0)	0,737
СОС25-75%, % долж.	20,0 (12,0–44,0)	30,0 (22,0–46,0)	20,0 (11,0–44,0)	0,196
Δ СОС25-75%, %	10,0 (5,0–15,0)	21,0 (0,0–38,0)	12,0 (1,0–26,0)	0,316
ПОС, % долж.	53,0 (41,0–83,0)	71,0 (50,0–84,0)	55,0 (38,0–77,0)	0,335
Δ ПОС, %	12,0 (7,0–33,0)	17,0 (7,0–29,0)	14,0 (4,0–23,0)	0,640
МОС 25%, % долж.	29,0 (13,0–57,0)	46,0 (23,0–71,0)	23,0 (11,0–61,0)	0,200
Δ МОС 25%, %	9,0 (1,0–26,0)	23,0 (0,0–37,0)	10,0 (10,5–24,0)	0,274
МОС 50%, % долж.	15,0 (10,0–38,0)	23,0 (16,0–40,0)	14,0 (8,5–38,0)	0,193
Δ МОС 50%, %	11,0 (0,0–19,0)	19,0 (–3,0–42,0)	10,5 (2,0–27,5)	0,356
МОС 75%, % долж.	16,0 (9,0–28,0)	21,0 (13,0–33,0)	15,0 (9,5–25,0)	0,154
Δ МОС 75%, %	3,0 (–7,0–28,0)	25,0 (–12,0–44,0)	10,0 (–8,5–18,5)	0,094

Параметры функции внешнего дыхания у лиц разного пола не различались. Лишь в 3-й группе были выявлены отличия между мужчинами и женщинами (таблица 5).

Таблица 5

Показатели спирограммы у лиц разного пола

Показатель	Пол	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
ФЖЕЛ, % долж.	Муж.	76,0 (49,0–80,0)	69,5 (50,5–81,0)	67,0 (53,0–82,0)	0,920
	Жен.	62,0 (40,0–75,0)	67,0 (42,0–79,0)	71,0 (42,0–92,0)	0,307

	р	0,374	0,836	0,702	
ОФВ1, % долж.	Муж.	44,0 (37,0–64,0)	43,0 (34,0–63,0)	41,5 (28,0–62,0)	0,591
	Жен.	53,0 (27,5–70,5)	59,0 (30,0–84,0)	63,0 (36,0–87,0)	0,282
	р	0,858	0,267	0,047	
ОФВ1/ФЖЕЛ, % долж.	Муж.	74,0 (69,0–78,0)	73,5 (58,0–80,5)	65,0 (57,0–87,0)	0,243
	Жен.	82,5 (68,5–94,5)	84,5 (71,0–92,5)	89,0 (75,0–93,0)	0,360
	р	0,594	0,254	0,015	
СОС 25-75%, %долж.	Муж.	18,0 (15,0–30,0)	17,5 (12,0–33,5)	15,0 (10,0–38,0)	0,381
	Жен.	25,0 (10,5–51,0)	26,5 (12,5–50,5)	31,0 (16,0–51,0)	0,399
	р	0,776	0,624	0,047	
ПОС, %долж.	Муж.	53,0 (43,0–74,0)	50,0 (41,0–70,5)	47,5 (36,0–68,0)	0,592
	Жен.	56,5 (36,5–84,5)	60,5 (38,0–84,5)	74,0 (41,0–86,0)	0,228
	р	0,887	0,398	0,047	
МОС 25%, %долж.	Муж.	24,0 (18,0–44,0)	21,5 (14,0–30,5)	16,0 (8,0–29,0)	0,234
	Жен.	38,5 (11,5–64,0)	39,0 (16,0–66,0)	47,0 (20,0–77,0)	0,302
	р	0,776	0,576	0,022	
МОС 50%, %долж.	Муж.	13,0 (11,0–25,0)	11,5 (10,0–23,0)	10,0 (8,0–20,0)	0,275
	Жен.	20,5 (7,5–43,5)	24,5 (8,0–44,0)	30,0 (11,0–44,0)	0,487
	р	0,831	0,255	0,043	
МОС 75%, %долж.	Муж.	15,0 (12,0–25,0)	14,0 (11,0–17,5)	13,0 (9,0–16,0)	0,234
	Жен.	18,0 (8,0–28,5)	18,0 (10,0–28,0)	19,0 (12,0–28,0)	0,145
	р	0,695	0,422	0,172	

Было выявлено, что с возрастом у пациентов 3-й группы достоверно снижаются все динамические параметры спирограммы, а в 1-й и 2-й группах – только скоростные показатели в бронхах среднего и мелкого калибра (таблица 6).

Таблица 6

Показатели спирограммы у лиц разного возраста

Показатель	Возраст	1-я группа	2-я группа	3-я группа	р
------------	---------	------------	------------	------------	---

ФЖЕЛ, % долж.	До 60 лет	72,0 (49,0–80,0)	75,0 (55,0–80,0)	81,0 (58,0–94,0)	0,674
	Старше 60 лет	50,5 (38,0–77,0)	68,0 (56,0–80,0)	64,0 (41,0–71,0)	0,270
	p	0,113	0,853	0,085	
ОФВ1, % долж.	До 60 лет	64,0 (37,0–85,0)	70,0 (47,0–72,0)	75,0 (42,0–87,0)	0,502
	Старше 60 лет	40,5 (25,0–55,0)	41,0 (44,0–73,0)	41,0 (28,0–59,0)	0,827
	p	0,113	0,059	0,031	
ОФВ1/ФЖЕЛ % долж.	До 60 лет	83,0 (71,0–98,0)	80,0 (69,0–85,0)	75,0 (42,0–87,0)	0,204
	Старше 60 лет	72,0 (68,0–82,0)	70,0 (60,0–80,0)	68,0 (57,0–79,0)	0,729
	p	0,149	0,263	0,027	
СОС 25-75%, %долж.	До 60 лет	30,0 (15,0–60,0)	32,0 (22,0–35,0)	45,0 (27,0–49,0)	0,640
	Старше 60 лет	15,5 (9,0–23,0)	16,0 (10,0–22,5)	16,0 (10,0–23,0)	0,812
	p	0,078	0,096	0,023	
ПОС, %долж.	До 60 лет	70,0 (49,0–85,0)	75,0 (58,0–73,0)	76,5 (55,0–90,0)	0,798
	Старше 60 лет	42,5 (36,0–70,0)	44,5 (34,5–67,5)	46,0 (33,0–68,0)	0,841
	p	0,130	0,152	0,019	
МОС 25%, %долж.	До 60 лет	48,0 (18,0–79,0)	40,5 (26,0–56,0)	55,0 (39,0–70,0)	0,207
	Старше 60 лет	22,0 (11,0–41,0)	20,5 (14,0–32,5)	17,5 (18,0–29,0)	0,516
	p	0,181	0,320	0,012	
МОС 50%, %долж.	До 60 лет	26,0 (12,0–52,0)	24,5 (16,0–34,0)	38,0 (21,0–42,0)	0,163
	Старше 60 лет	11,0 (7,0–16,0)	10,0 (8,0–17,5)	10,0 (8,0–20,0)	0,611
	p	0,041	0,048	0,014	
МОС 75%, %долж.	До 60 лет	25,0 (12,0–35,0)	19,5 (16,0–29,0)	28,5 (19,0–32,0)	0,344
	Старше 60 лет	12,0 (7,0–18,0)	12,0 (7,5–17,0)	12,5 (9,0–16,0)	0,824
	p	0,012	0,042	0,008	

Таким образом, по характеристике функции внешнего дыхания лица в разных группах были идентичны. Более низкие показатели спирограммы у мужчин и лиц в возрасте старше 60 лет были только среди лиц 3-й группы.

В комплексе с нарушениями вентиляционной способности легких рассматривали гипоксические изменения в организме пациентов на уровне насыщения крови кислородом, для чего использовали метод пульсоксиметрии. Умеренная артериальная гипоксемия была выявлена в 41,2 % случаев у пациентов 1-й группы, 15,4 % лиц 2-й группы и 30,0 % лиц 3-й группы, $p=0,354$. При этом среднее значение сатурации кислорода составило 95,0 (93,0-96,0) % в 1-й группе, 96,0 (95,0-97,0) % во 2-й группе, 95,0 (94,0-98,0) % в 3-й группе. Между лицами разного пола показатель не различался, но с возрастом имелась тенденция к его снижению. Так, у лиц моложе 60 лет средний уровень SpO_2 составил 96,0 (94,0-97,0) %, старше 60 лет – 94,0 (91,0-96,0) %, $p=0,088$, без достоверной разницы между группами.

Несмотря на одинаковый средний уровень SpO_2 у этих лиц, имеются различия в силе взаимосвязи величины SpO_2 с функциональными показателями дыхательных путей в группах: сила взаимосвязи возрастает при увеличении проявлений признаков ДСТ. Так, коэффициент корреляции между SpO_2 и ОФВ1 увеличивается от 1-й группы ($r=0,34$, $p=0,046$) к 3-й ($r=0,70$, $p=0,00008$). То же касается взаимосвязей уровня SpO_2 с другими показателями функции внешнего дыхания: с СОС 25-75% в 1-й группе $r=0,37$, $p=0,049$, в 3-й группе – $r=0,70$, $p=0,00005$, с МОС 25% в 1-й группе $r=0,22$, $p=0,438$, в 3-й группе – $r=0,74$, $p=0,001$, с МОС 50% в 1-й группе $r=0,39$, $p=0,048$, в 3-й группе – $r=0,81$, $p=0,00004$, с МОС 75% в 1-й группе $r=0,39$, $p=0,043$, в 3-й группе – $r=0,78$, $p=0,002$.

Известно, что сопутствующие заболевания при бронхиальной обструкции оказывают выраженное влияние на качество жизни и выживаемость пациентов [162]. Ограничение скорости воздушного потока отрицательно влияет на работу сердца и газообмен [164]. Для оценки патологической нагрузки на организм сопутствующих заболеваний мы использовали индекс коморбидности Charlson [179]. Последний составил $3,48 \pm 0,25$ баллов в 1-й группе, $3,78 \pm 0,18$ баллов во 2-й группе и $3,76 \pm 0,22$ баллов в 3-й группе ($p=0,513$), что статистически указывает на однородность сравниваемых лиц. Среди сопутствующей патологии (таблица 7) у

всех пациентов преобладали АГ, стенокардия напряжения I-II функционального класса (без ишемических изменений при проведении ХМ ЭКГ) и язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки вне обострения.

Таблица 7

Сопутствующая патология у обследованных лиц

Нозология, % встречаемости	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p χ^2
Артериальная гипертензия	68,0	68,4	51,4	0,123
Стенокардия напряжения I-II ф.кл.	24,0	36,8	18,9	0,190
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	16,0	26,3	24,3	0,495
Хронический гастрит	20,0	13,2	10,8	0,565
Хронический панкреатит	12,0	13,2	5,4	0,477
Желчекаменная болезнь	8,0	18,4	13,5	0,516
Мочекаменная болезнь	12,0	7,9	5,4	0,628

Длительность АГ в группах не различалась и в среднем составила $4,7 \pm 1,1$ года в 1-й группе, $5,7 \pm 1,1$ года во 2-й группе, $5,4 \pm 1,6$ лет в 3-й группе, $p=0,658$. У половины всех пациентов степень АГ была II-й, а по стадии АГ группы статистически не различались: в среднем она составляла $2,4 \pm 0,32$ в 1-й группе, $2,2 \pm 0,23$ во 2-й группе и $2,0 \pm 0,21$ в 3-й группе, $p=0,725$.

При лечении пациентов использовались в различных сочетаниях ингаляционные β_2 -агонисты и глюкокортикостероиды, пероральные теофиллины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и другие антигипертензивные средства. Оксигенотерапия не применялась. При сравнении назначенных лекарств по факту принадлежности к фармакологической группе, без учета повторного упоминания в комбинированных рецептурах, выяснилось, что лечение в группах было одинаковым (таблица 8).

Таблица 8

Лекарственная терапия обследованных пациентов

Группа лекарственных препаратов	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
	% лиц			

Ингаляционные	β-адреномиметики	72,0	75,8	73,5	0,732
	м-холиноблокаторы	29,0	23,2	23,5	0,771
	глюкокортикоиды	82,0	90,0	98,4	0,403
Эуфиллин		26,0	39,5	40,2	0,317
β-адреноблокаторы		16,0	13,2	5,4	0,283
Блокаторы Ca ²⁺ каналов		20,0	13,2	13,5	0,300
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		36,0	44,7	24,3	0,259
Нитраты		4,0	10,5	8,1	0,627
Диуретики		12,0	7,9	16,2	0,571
Дезагреганты		8,0	21,1	8,1	0,165

При расспросе пациенты предъявляли сходные жалобы, касающиеся основного заболевания (усиление одышки и кашля, увеличение количества мокроты). При активном расспросе были выявлены следующие особенности. Учащенное сердцебиение отмечали 28,1 % лиц 1-й группы, 42,4 % лиц 2-й группы, 55,7 % лиц 3-й группы ($p_{1,3}=0,042$). У 3,7 % лиц 1-й группы имелись жалобы на кратковременные колющие боли в области сердца, во 2-й группе эти жалобы предъявляли 14,6 % обследованных, а в 3-й – 30,0 % лиц ($p_{1,3}=0,008$, $p_{2,3}=0,048$). Непродолжительные кардиалгии давящего характера отмечали 14,8 % лиц 1-й группы, 26,8 % лиц 2-й группы и 20,0 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,481$).

Три четверти обследованных пациентов 3-й группы жаловались на головокружение (75,0 %), которое встречалось у них достоверно чаще, чем в 1-й группе – у 40,7 % лиц и во 2-й группе – у 55,1 % лиц ($p_{1,3}=0,005$, $p_{2,3}=0,046$). Частые головные боли отметили 33,3 % опрошенных 1-й группы, 29,3 % лиц 2-й группы и 32,5 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,953$). Среди других жалоб пациентов 3-й группы чаще беспокоил тремор кистей рук и чувство зябкости в конечностях (58,5 %), во 2-й группе эти явления отметили 50,5 % лиц, в 1-й группе – 33,3 % лиц, $p_{1,3}=0,041$.

Какие-либо жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата («беспричинные» артралгии или миалгии, частое «подвертывание» стопы в голеностопном суставе, воспалительные и дегенеративные заболевания суставов в

анамнезе) у лиц 3-й группы выявлялись в 37,1 % случаев, во 2-й группе – у 26,7 % лиц, в 1-й – у 11,5 % лиц ($p_{1,3}=0,037$).

На вопросы, характеризующие нарушение психо-эмоционального состояния, положительные ответы были получены практически от всех обследуемых в равном соотношении. Так, жалобы на быструю утомляемость предъявляли 48,2 % лиц 1-й группы, 56,1 % лиц 2-й группы и 51,7 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,745$); на раздражительность – 37,1 % опрошенных 1-й группы, 43,9 % лиц 2-й группы и 42,5 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,846$); на повышенную тревожность – 40,7 % пациентов 1-й группы, 53,7 % лиц 2-й группы и 45,0 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,763$). Депрессивное настроение отмечено у 48,1 % лиц 1-й группы, 46,3 % лиц 2-й группы и 42,1 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,953$). При этом качество сна было нарушено у $\frac{3}{4}$ обследованных: в 66,7, 73,2 и 77,5 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах ($p_{\chi^2}=0,279$), а неудовлетворенность половой жизнью отметили соответственно 59,3, 75,6 и 60,0 % опрошенных ($p_{\chi^2}=0,242$).

Результаты теста Люшера показали, что высокий уровень стресса встречался во всех группах с одинаковой частотой.

Данные спортивного анамнеза выявили, что обследуемые предпочитали заниматься легкой атлетикой и лыжным бегом, а именно — 51,4 % лиц 3-й группы, 34,2 % лиц 2-й группы и 23,4 % лиц 1-й группы ($p_{1,3}=0,042$). На втором месте по популярности были игровые виды спорта, на которые указали в анкете 8,0; 23,7 и 16,2 % опрошенных лиц из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно, ($p_{\chi^2}=0,229$), а на третьем – гимнастика, которой в равных соотношениях занимались лица 2-й и 3-й групп (10,5 и 10,8 % соответственно, $p_{\chi^2}=0,712$), но отрицали этот факт все пациенты 1-й группы ($p_{\chi^2}=0,194$). Никогда не занимались спортом 24,3 % лиц 3-й группы, что в 1,6 раз реже, чем во 2-й группе (39,5 %), $p_{\chi^2}=0,216$; и в 2,3 раза – чем в 1-й группе (56,0 %), $p_{\chi^2}=0,017$.

Анализ данных о наследственной предрасположенности к заболеваниям показал, что у кровных родственников обследуемых пациентов встречалась ХБОП приблизительно у трети лиц (28,0 % в 1-й, 26,3 % во 2-й и 32,4 % в 3-й группах, $p_{\chi^2}=0,579$). Какие-либо заболевания со стороны сердечно-сосудистой

системы (артериальная гипертензия, инсульты, инфаркты и т.д.) были отмечены у 60,0 % родственников 1-й группы, 78,2 % лиц 2-й группы и 50,7 % лиц 3-й группы, $p_{\chi^2}=0,249$. Указания на опухолевые процессы чаще поступали от лиц 2-й группы (44,7 %), чем от 3-й (21,6 %) и 1-й (12,0) групп, $p_{\chi^2}=0,017$. А вот сахарный диабет чаще встречался у родственников 1-й группы (в 36,0 % случаев), чем 2-й (13,2 %) и 3-й (10,8 %), $p_{\chi^2}=0,000$.

При изучении распространенности табакокурения было выявлено, что этой пагубной привычкой страдал практически каждый второй пациент: 52,0 % лиц 1-й группы, 47,4 % лиц 2-й группы и 62,2 % лиц 3-й группы, $p_{\chi^2}=0,404$. Из них каждым четвертым была женщина. Индекс курящего, выраженный в «пачко/лет» (т.е число выкуренных сигарет (в сутки) умноженное на стаж курения (годы) и деленное на 20) [19] превышал 25 единиц у 14, 19 и 21 пациента в группах соответственно, то есть в среднем, 93,2 % курящих являлись злостными курильщиками (таблица 9).

Таблица 9

Характеристика курящих пациентов в изучаемых группах

	1 группа n=15	2 группа n=19	3 группа n=22	p
Стаж курения, лет	32,1±3,06	33,3±3,42	34,7±2,70	0,758
Сигарет в сутки, штук	18,67±2,41	18,40±1,61	17,61±1,86	0,914
«Пачко/лет»	30,0±9,15	30,6±11,16	30,5±9,81	0,995

Таким образом, лица с синдромом ДСТ достоверно чаще предъявляли кардиальные жалобы в виде учащенного сердцебиения и кратковременных колющих болей в области сердца, кроме того, отмечали головокружение, тремор кистей рук, чувство зябкости в конечностях и различные жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата. Лица с синдромом ДСТ отличались большей приверженностью к занятиям спортом, а вот курили так же часто и много, как и все обследованные пациенты.

Результаты лабораторных исследований, в том числе специфические тесты на эффекторы тканевого ремоделирования (ММП-9, TIMP-1 и sVCAM-1), в группах были одинаковыми (таблица 10). Эти параметры у лиц разного пола и возраста не различались.

Таблица 10

Результаты лабораторных исследований в группах

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6 (4,6-4,9)	4,6 (4,4-4,7)	4,3 (4,2-4,7)	0,225
Гемоглобин, г/л	138,0 (129,0-140,0)	140,0 (131,0-144,0)	130,0 (125,0-140,0)	0,347
Лейкоциты, $10^9/л$	8,2 (6,7-10,0)	7,7 (6,3-9,8)	9,6 (8,4-11,3)	0,122
Скорость оседания эритроцитов	19,0 (14,0-27,0)	17,0 (12,0-25,0)	26,0 (10,0-40,0)	0,538
Глюкоза, моль/л	4,5 (4,3-5,6)	5,1 (4,6-6,0)	5,0 (4,2-5,7)	0,396
Общий белок, г/л	73,4 (70,5-75,5)	69,6 (66,4-74,0)	73,4 (64,7-78,3)	0,509
Билирубин	11,2 (10,6-15,9)	11,5 (9,0-12,5)	11,2 (9,0-12,5)	0,545
Аспаргатами- нотрансфераза	30,8 (24,2-37,4)	24,2 (19,8-28,2)	24,2 (22,0-30,8)	0,085
Алананамино- трансфераза	23,0 (17,9-30,0)	20,0 (16,8-23,7)	17,5 (15,8-24,2)	0,292
Креатинин	86,9 (74,7-103,0)	79,9 (67,3-87,0)	95,7 (84,0-117,0)	0,073
С-реактивный белок	1,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,279
ММП-9	79,7 (39,4-271,1)	189,4 (13,2-276,6)	45,8 (10,1-217,5)	0,355
TIMP-1	2321,5 (833,3-4222,0)	3064,0 (710,5-4592,5)	1898,5 (233,5-4268,5)	0,587
sVCAM-1	1633,5 (679,0-3413,5)	2142,0 (656,5-2943,5)	1440,0 (595,5-2410,8)	0,498
ММП-9/ TIMP-1	0,03 (0,03-0,06)	0,06 (0,02-0,06)	0,02 (0,02-0,05)	0,386

При суточном мониторинговании АД значения среднесуточного САД составили 121,0 (115,5-130,5), 124,5 (120,0-131,0) и 121,5 (112,0-133,0) мм рт. ст. в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p=0,559$); значения ДАД составили 72,5

(65,5-79,0), 74,0 (71,0-81,0) и 72,0 (68,0-78,0) мм рт. ст. ($p=0,342$). Дневные значения САД превышали 140 мм рт. ст. у 11,6 % всех обследованных лиц, а ночные значения были больше 120 мм рт. ст. у 43,5 % пациентов с ХБОП. Уровень ДАД в период бодрствования составил более 90 мм рт. ст. у 4,3 % лиц, а ночью был выше 80 мм рт. ст. – у 12,6 % пациентов. В группах показатели достоверно не различались (таблица 11).

Таблица 11

Показатели артериального давления у обследованных лиц

Показатели, мм рт. ст.	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
САД за сутки	121,0 (115,5–130,5)	124,5 (120,0–131,0)	121,5 (112,0–133,0)	0,559
САД днем	124,0 (116,5–132,5)	127,0 (121,0–133,0)	123,0 (115,0–134,0)	0,774
САД ночью	117,0 (108,0–126,0)	120,0 (108,5–128,0)	114,5 (104,0–131,0)	0,661
ДАД за сутки	72,5 (65,5–79,0)	74,0 (71,0–81,0)	72,0 (68,0–78,0)	0,342
ДАД днем	73,5 (69,0–81,0)	76,0 (72,0–82,0)	74,5 (70,0–81,0)	0,395
ДАД ночью	65,0 (58,0–75,0)	68,0 (64,0–76,5)	66,5 (60,0–72,0)	0,404

У 50,5 % обследованных лиц с БОС выявлено длительное сохранение (более 25 % от времени мониторинга) высоких значений САД. Из них ½ приходится на превышение индекса измерений как днем, так и ночью, практически столько же – только в ночное время, и у двух пациентов – днем. Индекс измерений ДАД превышал нормативы у 34,7 % обследованных лиц, из них у 54,5 % пациентов – только в ночное время. Практически те же выводы сделаны при анализе таких параметров, как индекс времени, индекс площади и нормированный индекс площади. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12

Индексы гипертензии у обследованных лиц

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p

САД днем	Индекс измерений, %	11,2 (5,0–35,5)	17,0 (2,0–32,0)	9,5 (2,0–29,0)	0,831
	Индекс времени, %	7,9 (3,5–20,0)	16,0 (4,5–33,0)	4,0 (1,0–32,0)	0,446
	Индекс площади, мм рт. ст*мин	282,7 (1,0-1413,0)	380,0 (0,0-1686,0)	26,0 (0,0-1839,0)	0,574
	Индекс площади нормированный, мм рт. ст*мин	1,5 (0,0–11,0)	4,0 (0,0–7,0)	1,5 (0,0–8,0)	0,654
САД ночью	Индекс измерений, %	44,0 (10,0–75,0)	39,0 (14,5–81,0)	22,8 (6,0–60,0)	0,383
	Индекс времени, %	40,0 (2,0–80,0)	38,5 (12,8–81,0)	24,0 (1,0–60,0)	0,368
	Индекс площади, мм рт. ст*мин	186,0 (0,0-2201,0)	618,0 (10,4-2643,0)	144,6 (0,0-1736,0)	0,357
	Индекс площади нормированный, мм рт. ст*мин	6,5 (0,0–11,0)	6,0 (0,8–13,0)	3,3 (0,0–15,0)	0,603
ДАД днем	Индекс измерений, %	5,5 (1,5–14,5)	14,0 (5,7–22,0)	7,0 (2,0–13,0)	0,097
	Индекс времени, %	4,5 (0,0–16,0)	12,0 (3,0–22,0)	6,5 (2,0–14,0)	0,118
	Индекс площади, мм. рт. ст*мин	197,5 (0,0–710,0)	267,0 (4,0–703,0)	73,0 (0,0–519,0)	0,444
	Индекс площади нормированный, мм рт. ст*мин	2,0 (0,0–7,0)	3,0 (0,3–4,0)	1,5 (0,0–8,0)	0,796
ДАД ночью	Индекс измерений, %	10,0 (0,0–28,0)	7,4 (0,0–39,0)	7,0 (0,0–17,0)	0,611
	Индекс времени, %	8,0 (0,0–29,3)	5,0 (0,0–34,0)	2,5 (0,0–18,0)	0,526
	Индекс площади, мм рт. ст*мин	0,0 (0,0–261,0)	1,3 (0,0–279,5)	0,0 (0,0–71,0)	0,125
	Индекс площади нормированный, мм рт. ст*мин	0,0 (0,0–2,3)	0,2 (0,0–5,7)	0,0 (0,0–2,0)	0,198

Случаи «выхода» АД за «безопасный», или «критический» нижний уровень АД, в группах не наблюдались.

Степень ночного снижения (СНС) АД в группах не различалась, для САД составила 7,0 (5,0-10,0) % в 1-й группе, 8,0 (2,0-12,0) % во 2-й группе, 9,0 (4,0-11,0) % в 3-й группе, $p=0,897$; для ДАД: 12,0 (9,0-18,0) % в 1-й группе, 8,0 (3,0-18,0) % во 2-й группе, 11,0 (4,0-15,0) % в 3-й группе, $p=0,330$. По этим результатам типы суточных профилей АД распределились следующим образом (таблица 13): среди всех обследованных выявлено преобладание недостаточной СНС САД (Non-dipper) – в 57,1 % случаев. Недостаточная СНС ДАД выявлялась у

34,1 % всех лиц; нормальная СНС САД и ДАД (Dipper) у лиц с БОС отмечена в 34,0 и 46,1 % случаев соответственно; повышенная СНС САД (Over-dipper) наблюдалась у 1,1 % лиц, ДАД – у 12,1 % пациентов; устойчивое повышение ночного АД с эпизодами его подъема (Night-picker) зарегистрировано в 7,7 % случаев как для САД, так и для ДАД.

Таблица 13

Степени ночного снижения АД, % лиц

		1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p_{χ^2}
САД	Dipper	26,1	34,2	39,4	0,356
	Non-dipper	65,2	54,3	54,5	0,879
	Over-dipper	0,0	2,9	0,0	0,411
	Night-picker	8,7	8,6	6,1	0,853
ДАД	Dipper	61,0	28,6	54,5	0,061
	Non-dipper	21,7	40,0	36,4	0,274
	Over-dipper	13,0	17,1	6,1	0,698
	Night-picker	4,3	14,3	3,0	0,228

По ЦИ САД и ДАД (разница средних значений АД за периоды бодрствования и сна, в %) группы не различались. Показатель ЦИ САД в 1-й группе составил 7,0 (3,0-10,0) %, во 2-й группе – 6,5 (0,0-10,5) %, в 3-й группе – 6,0 (2,0-9,0) %, $p=0,851$. ЦИ ДАД представлен 10,0 (1,0-18,0), 11,5 (2,0-17,5) и 8,0 (4,0-12,0) % в группах соответственно, $p=0,723$.

Вариабельность дневного САД в 1-й группе была 15,0 (11,0-17,0) мм.рт.ст., во 2-й группе – 14,00 (11,0-15,0) мм.рт.ст., в 3-й группе – 13,0 (10,0-16,0) мм рт. ст., $p=0,307$. Данный показатель превышал рекомендуемый 15 %-ный порог в 36,4 % случаев в 1-й группе, 42,9 % – во 2-й группе и 51,5 % – в 3-й группе, $p_{\chi^2}=0,760$. Вариабельность САД ночью в 1-й группе была 14,0 (10,0-14,0) мм рт. ст., во 2-й группе – 14,0 (10,0-15,0) мм.рт.ст., в 3-й группе – 12,0 (9,0-14,0) мм рт. ст., $p=0,476$. При этом значения превышали 15 %-ный порог в 9,1 % случаев в 1-й группе, 22,9 % – во 2-й группе, 21,2 % – в 3-й группе, $p_{\chi^2}=0,512$. Вариабельность

ДАД днем в 1-й группе составила 12,0 (8,0-13,0) мм рт. ст., во 2-й группе – 12,0 (9,0-14,0) мм рт. ст., в 3-й группе – 10,0 (8,0-13,0), $p=0,322$. Превышающие «норму» в 14 % показатели встречались у 18,2 % пациентов 1-й группы, 22,9 % лиц 2-й группы и 12,1 % лиц 3-й группы, $p_{\chi^2}=0,623$. Ночная вариабельность ДАД была 10,0 (8,0-11,0), 10,0 (7,0-13,0) и 9,0 (6,0-11,0) мм рт. ст. в группах соответственно, $p=0,074$. В 13,6 % случаев в 1-й группе, 25,7 % – во 2-й группе и 2,9 % – в 3-й группе ($p_{\chi^2}=0,001$), показатель превышал норматив в 12 %.

Таким образом, вариабельность АД была повышена у 42,9 % всех обследованных с БОС, в большей степени – за счет вариабельности САД во время бодрствования, без статистических различий между группами. Это указывает на высокую вероятность раннего повреждения органов-мишеней сердечно-сосудистой системы у этих лиц вне зависимости от признаков ДСТ.

Для уточнения степени риска развития осложнений в утренние часы использовалась оценка утреннего подъема АД. Величина утреннего подъема (ВУП) САД составила в 1-й группе 34,0 (26,0-43,0) мм рт. ст., во 2-й группе – 41,0 (28,0-53,0) мм рт. ст., в 3-й группе – 39,0 (28,0-53,0) мм рт. ст., $p=0,554$. При этом показатель был повышен у 14,5 % больных 1-й группы, 18,5 % лиц 2-й группы, 18,2 % лиц 3-й группы, $p_{\chi^2}=0,639$. ВУП ДАД составила 29,5 (23,0-41,0), 33,0 (27,0-42,0) и 32,0 (27,0-42,0) мм рт. ст. в группах, $p=0,835$. Показатель был повышен в 36,4 % случаев в 1-й группе, в 32,4 % – во 2-й группе, 42,4 % – в 3-й группе, $p_{\chi^2}=0,316$. Более интегральный показатель – скорость утреннего подъема (СУП) АД – в группах статистически не различался. В 1-й группе СУП САД составила 12,5 (8,0-18,0) мм.рт.ст./ч, во 2-й группе – 13,0 (7,0-20,0) мм рт. ст./ч, в 3-й группе – 13,0 (9,0-19,0) мм рт. ст./ч, $p=0,979$, при этом была повышена у 63,6 % пациентов 1-й группы, 64,9% больных 2-й группы, 63,6 % лиц 3-й группы, $p_{\chi^2}=0,933$. СУП ДАД составила 10,5 (7,0-16,0), 10,0 (7,0-19,0) и 12,0 (8,0-18,0) мм рт. ст./ч в группах соответственно, $p=0,811$. Значения превысили нормальные у 54,5 % пациентов 1-й группы, 51,4 % лиц 2-й группы и 63,6 % лиц 3-й группы, $p_{\chi^2}=0,315$. Таким образом, СУП АД оказалась повышенной за счет повышения как САД, так ДАД.

Как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений рассматривали среднее пульсовое АД, которое составило в 1-й группе 56,0 (44,5-66,5) мм рт. ст., во 2-й группе – 52,0 (48,0-58,0) мм рт. ст, в 3-й группе – 50,5 (44,0-59,0) мм рт. ст., $p=0,400$. В среднем у 42,1 % всех обследованных оно превышало пороговые значения (53 мм рт. ст.).

Таким образом, пациенты с одинаковым стажем и степенью тяжести ХБОП при наличии и отсутствии синдрома ДСТ не различаются по характеристикам функции внешнего дыхания, уровню артериального давления, сатурации кислорода крови в состоянии покоя, по основным клинико-биохимическим параметрам сыворотки крови, а также по показателям маркёров коллагенолиза.

Несмотря на одинаковый средний уровень SpO_2 у этих лиц, имеются различия в силе взаимосвязи величины SpO_2 с функциональными показателями дыхательных путей в группах: сила взаимосвязи возрастает при увеличении проявлений признаков ДСТ.

Глава 4.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ЛИЦ С БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ НА ФОНЕ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

При эхокардиографическом исследовании основные показатели, характеризующие морфологию сердца у обследованных пациентов были практически одинаковы (таблица 14). Полученные различия по значениям ИММЛЖ объясняются меньшими показателями площади поверхности тела у лиц 3-й группы.

Таблица 14

Структурные показатели левого желудочка у обследованных пациентов

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
КСР, мм	29,0 (28,0–30,0)	29,0 (27,0–32,0)	28,6 (26,0–31,0)	0,924
КДР, мм	46,0 (44,0–48,0)	47,0 (42,0–49,0)	43,0 (40,0–47,0)	0,204
КСО, мл	33,5 (30,0–40,0)	31,0 (26,0–39,0)	29,0 (25,0–37,0)	0,542
КДО, мл	92,0 (81,0–109,0)	100,0 (80,0–111,0)	84,0 (75,0–97,0)	0,329
МЖПд, мм	11,5 (11,0–12,0)	11,0 (10,0–11,0)	10,5 (10,0–11,5)	0,178
ЗСЛЖд, мм	11,5 (10,0–12,0)	11,0 (10,0–12,0)	10,0 (9,0–11,0)	0,123
МЖПс, мм	14,5 (14,0–16,0)	14,5 (14,0–16,0)	14,0 (13,0–15,0)	0,424
ЗСЛЖс, мм	14,5 (14,0–16,0)	15,5 (15,0–17,0)	15,0 (13,0–16,0)	0,178
ММЛЖ (по Devereux), г	178,2 (178,0–178,3)	178,2 (178,0–178,7)	178,0 (177,9–178,2)	0,112
ИММЛЖ, г/м ²	93,1 (89,5–99,6)	96,7 (89,7–100,0)	103,6 (96,7–115,6)	p₁₋₃=0,003
Индекс относительной толщины	0,5 (0,5–0,6)	0,5 (0,4–0,6)	0,5 (0,4–0,5)	0,704
Длинник диастолический, мм	81,0 (71,0–91,0)	76,0 (70,0–82,0)	76,0 (71,0–82,0)	0,499
Поперечник	40,5	38,0	37,5	0,194

диастолический, мм	(40,0–43,0)	(36,0–42,0)	(35,0–41,0)	
Длинник систолический, мм	69,0 (54,0–71,0)	61,0 (54,0–62,0)	61,2 (58,8–68,9)	0,331
Поперечник систолический, мм	30,3 (29,0–31,5)	25,0 (21,0–30,0)	24,8 (23,0–29,0)	p₁₋₃=0,012

Превышение нормативных значений ИММЛЖ [113] имелось у 18,2, 26,3 и 45,2 % лиц в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p=0,296$. Значения индекса относительной толщины ЛЖ превышали 0,42 ед. у 80,0, 73,3 и 61,3 % лиц в группах соответственно ($p_{\chi^2}=0,862$). При оценке ремоделирования сердца по параметрам этих индексов ММЛЖ в группах были выявлены различия по типам ремоделирования ЛЖ (таблица 15).

Таблица 15

Типы ремоделирования левого желудочка (%)

Тип ремоделирования	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Концентрическое ремоделирование	68,0 (n=17)	57,9 (n=22)	13,5 (n=5)	p_{1,3}=0,024
Эксцентрическая гипертрофия	12,0 (n=3)	15,7 (n=6)	29,7 (n=11)	p _{1,3} =0,078
Концентрическая гипертрофия	8,0 (n=2)	10,5 (n=4)	16,2 (n=6)	p _{1,3} =0,913
Нормальная геометрия	12,0 (n=3)	15,7 (n=6)	40,5 (n=15)	p_{1,3}=0,022

Функциональные характеристики работы ЛЖ в группах были одинаковы (таблица 16). У ½ пациентов с БОС был снижен ударный объем (в 54,6, 36,8 и 61,3 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p_{\chi^2}=0,610$) и его индексированное к площади поверхности тела значение – у ⅓ лиц (в 45,5, 21,1 и 29,0 % случаев в группах соответственно, $p_{\chi^2}=0,518$). При этом в среднем у 68,1 % лиц величина ударного объема не соответствовала значению ММЛЖ (функциональный индекс сердца снижен в 63,6, 63,2 и 77,4 % случаев в группах соответственно, $p_{\chi^2}=0,905$). Минутный объем кровообращения составлял менее 4 л/мин в среднем у 44 % обследованных (в 45,6, 31,6 и 54,8 % случаев в группах

соответственно, $p_{x^2}=0,604$), и сердечный индекс являлся сниженным у 1/3 лиц с БОС (в 45,5, 15,8 и 25,8 % случаев в группах соответственно, $p_{x^2}=0,351$). Фракции выброса и укорочения, а также степень утолщения стенок ЛЖ и МЖП в систолу у всех лиц соответствовали нормальным.

Таблица 16

Функциональные показатели левого желудочка

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Фракция выброса, %	64,5 (60,0–68,0)	68,0 (62,0–70,0)	65,0 (62,0–69,0)	0,660
Ударный объем, мл	56,0 (49,0–75,0)	61,0 (54,0–79,0)	55,0 (47,0–62,0)	0,206
Ударный индекс, мл/м ²	29,6 (24,1–40,1)	34,2 (30,2–41,1)	32,4 (28,2–39,7)	0,625
Минутный объем, л/мин	3,7 (3,2–4,8)	4,6 (3,3–5,4)	3,7 (3,1–4,5)	0,321
Сердечный индекс, л/мин/м ²	1,8 (1,6–2,7)	2,5 (2,0–2,9)	2,4 (1,8–2,7)	0,611
Утолщение стенок ЛЖ в систолу, %	32,4 (23,1–40,0)	47,7 (30,8–60,0)	40,0 (30,0–53,0)	0,094
Утолщение МЖП в систолу, %	26,4 (23,3–41,7)	39,2 (37,3–45,5)	30,4 (27,3–44,4)	0,302
Фракция укорочения, %	36,0 (32,9–43,0)	38,0 (34,0–40,0)	36,0 (32,0–38,0)	0,536
Функциональный индекс сердца	0,6 (0,6–0,8)	0,7 (0,6–0,9)	0,6 (0,5–0,7)	0,229

Среди параметров остальных камер сердца (таблица 17) группы различались только продольным размером правого желудочка и парастернальным размером левого предсердия – они были наименьшими у лиц 3-й группы. В среднем у 45,0 % обследованных лиц выявлена гипертрофия правого желудочка (в 45,5, 52,6 и 35,5 % случаев в группах соответственно, $p_{x^2}=0,725$).

Таблица 17

Параметры камер сердца обследованных пациентов

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Парастернальный длинник ПЖ, мм	30,0 (27,0–32,0)	27,0 (18,0–21,0)	27,0 (24,0–28,0)	0,063
Длинник ПЖ в диастолу, мм	67,0 (59,0–70,0)	58,0 (52,0–61,0)	57,5 (52,0–63,0)	$p_{1-3}=0,014$

Поперечник ПЖ в диастолу, мм	31,5 (24,0-35,0)	28,0 (25,8-32,0)	22,0 (19,0-25,0)	0,616
Длинник ПЖ в систолу, мм	51,3 (46,0-56,0)	46,0 (43,0-50,0)	46,0 (42,0-50,0)	0,166
Поперечник ПЖ в систолу, мм	24,0 (22,0-27,7)	22,0 (20,0-23,0)	22,0 (19,0-25,0)	0,433
Толщина передней стенки ПЖ, мм	5,8 (4,8-6,5)	5,1 (5,0-6,0)	5,0 (4,3-6,0)	0,743
Длинник ПП, мм	48,0 (47,0-50,0)	47,0 (43,0-51,0)	46,0 (42,0-50,0)	0,385
Поперечник ПП, мм	35,5 (34,0-39,0)	35,0 (30,0-37,0)	35,0 (31,0-37,0)	0,378
Размер ЛП из парастернальной позиции, мм	38,0 (34,0-39,0)	35,0 (30,0-40,0)	33,5 (30,0-37,0)	p₁₋₃=0,019
Длинник ЛП, мм	50,0 (45,0-52,0)	48,0 (41,0-52,0)	46,0 (41,0-51,0)	0,624
Поперечник ЛП, мм	35,5 (33,0-38,0)	35,0 (31,0-37,0)	34,0 (30,0-37,0)	0,496

Эхографические параметры аорты (таблица 18) в группах были одинаковы, кроме её диаметра на уровне фиброзного кольца, являющегося наименьшим у лиц 3-й группы. Но в то же время у 1/8 всех обследованных выявлена систолическая дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы (в 18,1, 52,65,3 и 16,1 % случаев в группах соответственно, $p_{x2}=0,518$) и её восходящей части в диастолу (в 9,1, 26,3 и 29,1 % случаев соответственно, $p_{x2}=0,611$).

Таблица 18

Размеры аорты у обследованных лиц

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Фиброзное кольцо, см	21,0 (21,0-23,0)	20,0 (19,0-20,0)	20,0 (19,0-21,0)	0,033
Диаметр на уровне синусов Вальсальвы в систолу, мм	34,2 (31,6-38,4)	33,9 (31,0-35,0)	35,0 (31,7-39,0)	0,448
Диаметр на уровне синусов Вальсальвы в диастолу, мм	32,5 (32,0-36,0)	32,7 (31,0-34,0)	33,0 (31,0-38,0)	0,849
Восходящая часть, диастола, см	32,0 (31,5-33,5)	33,3 (30,0-35,0)	33,5 (29,5-38,0)	0,802
Амплитуда движения, систола, см	11,4 (9,6-13,0)	10,0 (9,0-11,0)	11,0 (9,0-13,7)	0,550
Толщина стенки, систола	2,9	2,7	2,7	0,419

	(2,5-3,1)	(2,0-3,0)	(2,0-3,0)	
Амплитуда раскрытия аортального клапана, мм	21,5 (20,0-23,0)	20,0 (18,0-21,0)	20,0 (18,0-22,0)	0,226
Коронарный синус	8,0 (6,0-9,2)	7,3 (6,8-9,0)	8,0 (7,0-8,5)	0,924

У 44,9 % всех обследованных (таблица 19) наблюдалось увеличение времени ускорения трансортального потока (в 63,6, 42,1 и 29,0 % случаев в группах соответственно, $p_{x2}=0,165$), и у $\frac{1}{4}$ лиц – его скорость (в 27,3, 31,6 и 19,4 % случаев соответственно, $p_{x2}=0,720$). Также в среднем у 10 % лиц была выявлена регургитация на аортальном клапане (в 9,1, 5,3 и 16,1 % случаев в группах соответственно, $p_{x2}=0,862$), пролапсы не отмечались.

Таблица 19

Показатели трансортального кровотока

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Максимальная скорость аортального потока, м/с	1,2 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,0-1,3)	0,704
Средняя скорость аортального потока, м/с	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,7-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,596
Максимальный градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст.	6,2 (4,2-6,9)	5,1 (4,0-5,9)	5,6 (4,2-7,0)	0,743
Средний градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст.	3,1 (2,3-3,7)	2,6 (2,3-3,0)	2,7 (2,2-3,6)	0,699
Интеграл линейной скорости трансортального потока, см	23,5 (20,5-27,3)	23,8 (21,9-25,2)	23,2 (19,8-28,8)	0,997
АТ – время ускорения потока, мс	75,8 (67,0-95,0)	89,0 (86,2-117,0)	96,0 (86,2-111,0)	$p_{1-3}=0,034$
ЕТ – время всего потока, мс	290,3 (267,0-340,0)	293,1 (276,0-311,0)	296,0 (281,0-325,0)	0,839

В среднем у 75,2 % обследованных было снижено время ускорения кровотока легочной артерии (в 81,8, 79,0 и 64,5 % случаев в группах соответственно, $p_{x2}=0,801$) и у 30,0 % лиц – полное время выброса (в 27,3, 21,1 и 41,9 % случаев соответственно, $p_{x2}=0,543$). Регургитация на легочной артерии была выявлена почти у $\frac{1}{3}$ всех пациентов (в 27,3, 31,6 и 51,6 % случаев соответственно,

$p_{x2}=0,580$), а пролапс клапана имелся только у 1 человека из 3-й группы. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20

Параметры легочной артерии у обследованных лиц

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Диаметр систолический, мм	20,0 (16,0-23,0)	24,0 (21,0-26,0)	22,5 (21,0-28,0)	0,217
Диаметр диастолический, мм	19,6 (17,0-22,0)	24,0 (23,0-28,0)	21,0 (20,7-21,0)	0,125
АТ–время ускорения потока, мс	100,6 (78,0-127,0)	118,0 (103,0-126,0)	112,0 (95,0-133,0)	0,535
ЕТ–полное время выброса, мс	294,5 (276,0-303,0)	296,0 (281,0-318,0)	281,0 (251,0-318,0)	0,545
АТ/ЕТ	0,3 (0,3-0,4)	0,4 (0,3-0,4)	0,4 (0,3–0,5)	0,058
Максимальная скорость, м/с	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7–1,0)	0,734
Средняя скорость, м/с	0,6 (0,6-0,8)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,5-0,7)	0,534
Максимальный градиент, мм.рт.ст.	3,4 (2,8-4,5)	2,3 (2,1-3,3)	2,8 (1,9-3,6)	0,209
Средний градиент, мм.рт.ст.	1,7 (1,3-1,9)	1,3 (1,1-1,8)	1,4 (1,1-1,9)	0,781
VTI–интеграл линейной скорости потока, см	17,3 (17,1-18,6)	16,0 (14,7-18,2)	16,2 (13,7-19,5)	0,611

При изучении диастолической функции ЛЖ было выявлено, что у 60,0 % лиц во всех группах она была не изменена. У 40,0 % обследованных отмечены ее нарушения в виде псевдонормальных изменений (соотношение АТ/ЕТ < 1,0, время изоволюмического расслабления (IVRT) > 90,0 [113]. Параметры трансмитрального потока в группах представлены в 21.

Таблица 21

Показатели трансмитрального кровотока

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	p
Макс. скорость пика Е, м/с	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,6-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	0,648
Макс. скорость пика А, м/с	0,70,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,5-0,8)	0,494

Е/А	1,1 (0,8-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,3)	0,493
ЕТ – время митрального потока, мс	506,5 (405,0-603,0)	466,0 (381,4-517,5)	445,0 (379,3-525,9)	0,608
АТ – время ускорения, мс	81,9 (74,0-89,0)	89,0 (77,6-96,0)	77,6 (69,0-89,0)	0,266
DT – время замедления, мс	147,0 (127,0-172,7)	151,5 (140,0-185,5)	148,0 (126,0-177,0)	0,598
IVRT, мс	98,0 (94,0-104,0)	92,5 (81,0-112,0)	96,0 (77,6-111,0)	0,948
IVCT, мс	67,0 (59,0-74,0)	63,5 (52,0-75,8)	68,0 (59,0-77,6)	0,797

Регургитация на митральном клапане была выявлена в среднем у 38,7 % обследованных ($p_{x^2}=0,392$), на трикуспидальном клапане – у 64,4 % лиц ($p_{x^2}=0,734$). При этом пролапс трикуспидального клапана не был обнаружен ни у кого, а ПМК – только у лиц с признаками ДСТ: у 15,8 % пациентов 2-й группы и 16,1 % лиц 3-й группы ($p_{x^2}=0,457$).

Расширение нижней полой вены было выявлено в среднем у 29,7 % обследованных ($p_{x^2}=0,706$). Её диаметр составил в 3-й группе 16,0 (13,0–18,0) мм, во 2-й группе 16,5 (15,5-19,0) мм, в 1-й группе 14,0 (11,0–18,0) мм, $p=0,449$. Величина коллабирования нижней полой вены на вдохе в группах была одинакова и составила в среднем 50,3 % ($p_{x^2}=0,322$).

Эхокардиографические параметры по полу практически не различались (таблица 22). У женщин 3-й группы выявлялись несколько меньшие размеры ЛЖ и величины ударного объема, чем у женщин других групп. При сравнении лиц разного пола в каждой группе было выявлено, что для женщин 1-й группы характерны большие значения КДР, КСР, КСО и КДО, чем для мужчин этой группы. Во 2-й группе различий не было, а в 3-й группе женщины отличались от мужчин меньшими значениями КСР, КДО и большим ИММЛЖ.

Таблица 22

Структурные показатели левого желудочка у мужчин и женщин

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
КСР мм	Муж	28,0 (27,0-29,0)	29,0 (28,0-32,0)	31,0 (29,0-34,0)	0,084
	Жен	28,0 (27,0-29,0)	29,0 (28,0-32,0)	31,0 (29,0-34,0)	

	Жен	31,3 (30,0-32,8)	28,5 (26,8-31,0)	26,5 (26,0-28,0)	0,018
	P	0,011	0,413	0,006	
КДР мм	Муж	44,0 (43,0-46,0)	44,0 (43,0-49,0)	45,0 (42,0-49,0)	0,867
	Жен	48,2 (47,0-51,2)	47,0 (42,0-48,0)	41,5 (40,0-45,0)	0,007
	P	0,034	0,979	0,103	
КСО, мл	Муж	31,0 (28,0-32,0)	31,0 (26,0-38,0)	35,0 (29,0-40,0)	0,556
	Жен	38,5 (35,0-42,5)	30,5 (26,0-39,0)	26,5 (23,0-31,0)	0,019*
	p	0,044	0,973	0,199	
КДО, мл	муж	84,0 (69,0-87,0)	97,0 (85,0-111,0)	94,0 (81,0-112,0)	0,282
	Жен	109,5 (103,0-125,5)	101,0 (80,0-107,0)	77,5 (66,0-95,0)	0,007
	P	0,041	0,764	0,008	
МЖПд, мм	Муж	11,5 (10,0-12,0)	11,0 (10,0-11,0)	11,0 (10,0-11,5)	0,545
	Жен	11,5 (11,0-13,5)	11,0 (10,0-12,0)	10,0 (10,0-11,0)	0,098
	P	0,263	0,409	0,486	
ЗСЛЖд, мм	Муж	12,0 (10,0-12,0)	10,0 (10,0-12,0)	10,5 (9,0-12,0)	0,394
	Жен	11,0 (10,0-12,0)	11,0 (10,0-12,0)	10,0 (8,0-11,0)	0,112
	P	0,593	0,987	0,332	
МЖПс, мм	Муж	15,5 (14,0-16,0)	14,0 (14,0-16,0)	14,5 (13,00-16,0)	0,489
	Жен	14,0 (13,9-16,2)	15,0 (14,0-16,0)	14,0 (13,0-15,0)	0,582
	p	0,819	0,643	0,970	
ЗСЛЖс, мм	муж	15,5 (14,0-16,5)	14,6 (13,5-15,1)	15,0 (13,0-16,5)	0,912
	жен	14,0 (13,6-15,0)	15,0 (15,0-16,1)	13,3 (13,0-15,0)	0,065
	p	0,211	0,406	0,721	
ММЛЖ, г	муж	178,3 (178,0-178,3)	178,1 (178,0-178,2)	178,1 (177,9-178,3)	0,627
	жен	178,2 (178,1-178,5)	178,2 (178,0-178,4)	178,0 (177,8-178,1)	0,134
	p	0,662	0,319	0,344	
ИММЛЖ, г/м ²	муж	91,4 (84,5-99,6)	96,7 (89,3-107,4)	99,4 (93,1-108,1)	0,233
	жен	94,2	95,2	113,4	0,014*

		(91,6-97,8)	(90,4-99,0)	(102,3-126,0)	
	р	0,457	0,319	0,004	
Длинник диастолический, мм	муж	83,8 (79,0-91,0)	77,0 (71,5-82,5)	77,0 (71,0-83,5)	0,042*
	жен	56,0 (35,5-86,8)	76,0 (70,0-77,0)	76,0 (71,0-79,0)	0,518
	р	0,055	0,436	0,685	
Поперечник диастолический, мм	муж	41,0 (40,0-43,0)	38,5 (33,5-43,1)	38,5 (35,0-42,5)	0,661
	жен	40,5 (38,0-43,0)	38,0 (36,0-38,0)	36,0 (35,0-38,0)	0,265
	р	0,840	0,961	0,274	
Длинник систолический, мм	Муж	70,0 (68,0-71,0)	58,0 (54,0-66,0)	64,0 (60,0-71,0)	0,215
	Жен	56,5 (51,5-66,5)	61,0 (55,0-62,0)	64,3 (57,0-68,0)	0,740
	Р	0,138	0,774	0,362	
Поперечник систолический, мм	Муж	30,5 (29,0-31,5)	27,5 (20,5-31,5)	25,0 (22,0-31,0)	0,251
	Жен	30,3 (26,5-31,3)	25,0 (21,0-28,0)	24,8 (23,6-26,2)	0,372
	Р	0,394	0,688	0,695	

* – по сравнению с 1-й группой

Функциональные показатели работы ЛЖ в группах были одинаковы, кроме женщин 3-й группы, у которых наблюдались более низкие показатели ударного объема ЛЖ, но более выраженное утолщение МЖП в систолу по сравнению с женщинами других групп (таблица 23).

Таблица 23

Функциональные показатели левого желудочка у лиц разного пола

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	р
Фракция выброса, %	муж	64,5 (60,0-66,0)	68,0 (63,0-71,0)	65,0 (61,0-68,0)	0,484
	жен	64,5 (58,5-71,5)	66,0 (61,0-70,0)	67,5 (62,0-70,0)	0,786
	р	0,939	0,737	0,159	
Ударный объем, мл	муж	52,0 (46,0-57,0)	63,0 (54,0-79,0)	55,0 (47,0-69,0)	0,368
	жен	71,0 (60,5-90,5)	60,5 (56,0-78,0)	51,5 (46,0-61,0)	0,043*
	р	0,102	0,813	0,279	

Ударный индекс, мл/м ²	муж	25,5 (21,6-31,1)	35,7 (33,0-38,0)	30,7 (27,3-37,9)	0,141
	жен	37,1 (31,1-49,8)	33,4 (30,2-41,1)	34,5 (29,0-39,7)	0,694
	р	0,083	0,630	0,807	
Минутный объем, л/мин	муж	4,1 (2,8-4,8)	4,5 (3,3-5,7)	3,6 (3,2-4,3)	0,517
	жен	3,5 (3,2-6,8)	4,6 (3,6-5,1)	3,9 (3,1-4,6)	0,641
	р	0,646	0,807	0,867	
Сердечный индекс, л/мин/м ²	муж	1,9 (1,4-2,7)	2,5 (2,0-2,9)	2,1 (1,8-2,6)	0,348
	жен	1,8 (1,6-3,6)	2,5 (2,0-2,6)	2,6 (2,1-2,8)	0,771
	р	0,576	0,593	0,219	
Утолщение стенок ЛЖ в систолу, %	муж	37,5 (25,0-40,0)	36,4 (25,0-67,0)	36,4 (30,0-44,0)	0,886
	жен	25,2 (21,5-41,4)	50,0 (40,0-54,0)	45,3 (36,4-60,0)	0,194
	р	0,761	0,348	0,537	
Утолщение МЖП в систолу, %	муж	40,8 (25,0-45,5)	40,0 (27,3-45,5)	30,0 (25,0-36,0)	0,570
	жен	24,4 (20,0-26,4)	33,0 (33,3-40,0)	34,8 (29,4-47,6)	0,026*
	р	0,100	0,903	0,292	
Фракция укорочения продольная, %	муж	36,0 (34,0-43,0)	38,0 (35,0-40,0)	35,0 (32,0-38,0)	0,330
	жен	35,5 (31,0-41,0)	37,0 (33,0-39,0)	36,0 (33,0-39,0)	0,930
	р	0,512	0,410	0,818	

* – по сравнению с 1-й группой

Морфо-функциональные особенности сердца у обследованных пациентов изменялись с возрастом (таблицы 24, 25). Так, в 1-й группе с возрастом увеличивались величины КСР и КСО; в 3-й группе – диастолические параметры МЖП и ЗСЛЖ. Во 2-й группе различий не выявлялось.

Таблица 24

Структурные показатели левого желудочка у лиц разного возраста

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	р
КСР мм	до 60 лет	28,5 (27,0-29,0)	29,0 (28,0-32,0)	28,3 (28,0-30,0)	0,108

	старше 60 лет	32,5 (30,0-33,0)	28,5 (26,8-31,0)	30,0 (26,0-34,0)	0,229
	р	0,016	0,072	0,273	
КДР мм	до 60 лет	44,0 (43,0-48,0)	44,0 (43,0-49,0)	44,5 (40,0-45,0)	0,270
	старше 60 лет	48,0 (46,0-48,4)	47,0 (42,0-48,0)	43,0 (38,0-49,0)	0,524
	р	0,503	0,419	0,994	
КССО, мл	до 60 лет	32,0 (28,0-35,0)	31,0 (26,0-38,0)	31,5 (26,5-36,0)	0,570
	старше 60 лет	42,0 (35,0-43,0)	30,5 (26,0-39,0)	29,0 (22,0-37,0)	0,200
	р	0,041	0,138	0,465	
КДО, мл	до 60 лет	87,0 (69,0-109,0)	97,0 (85,0-111,0)	90,0 (73,0-95,0)	0,150
	старше 60 лет	109,0 (97,0-110,5)	101,0 (80,0-107,0)	81,0 (75,0-109,0)	0,437
	р	0,381	0,311	0,274	
МЖПд, мм	до 60 лет	11,0 (10,0-12,0)	11,0 (10,0-11,0)	10,0 (9,5-10,0)	0,032
	старше 60 лет	12,0 (11,0-15,0)	11,0 (10,0-12,0)	11,0 (10,0-12,0)	0,462
	р	0,127	0,134	0,016	
ЗСЛЖд, мм	до 60 лет	12,0 (10,0-12,0)	10,0 (10,0-12,0)	9,0 (8,0-10,0)	0,019
	старше 60 лет	11,0 (11,0-13,0)	11,0 (10,0-12,0)	11,0 (10,0-12,0)	0,503
	р	0,600	0,389	0,006	
МЖПс, мм	до 60 лет	15,0 (14,0-16,0)	14,0 (14,0-16,0)	13,0 (13,0-14,5)	0,067
	старше 60 лет	14,0 (13,8-18,5)	15,0 (14,0-16,0)	15,0 (14,0-16,0)	0,933
	р	0,810	0,310	0,068	
ЗСЛЖс, мм	до 60 лет	15,0 (14,0-16,5)	14,6 (13,5-15,1)	13,3 (13,0-16,0)	0,272
	старше 60 лет	14,0 (13,6-16,0)	15,0 (15,0-16,1)	15,0 (13,0-16,5)	0,229
	р	0,414	0,217	0,390	
ММЛЖ, г	до 60 лет	178,2 (178,0-178,3)	178,1 (178,0-178,2)	177,9 (177,8-178,0)	0,007*
	старше 60 лет	178,2 (178,2-178,7)	178,2 (178,0-178,4)	178,1 (178,0-178,3)	0,417
	р	0,244	0,236	0,088	

ИММЛЖ, г/м²	до 60 лет	93,4 (84,5-100,0)	92,4 (89,4-100,4)	101,8 (94,7-116,8)	0,031*
	старше 60 лет	92,8 (90,4-95,5)	97,4 (90,1-99,2)	105,9 (98,1-115,0)	0,035*
	р	0,163	0,093	0,339	
Длинник диаст, мм	до 60 лет	83,0 (79,0-91,0)	78,3 (73,5-83,7)	79,0 (75,0-84,0)	0,529
	старше 60 лет	71,0 (30,0-92,0)	71,0 (66,0-76,0)	75,0 (70,0-80,0)	0,720
	р	0,381	0,123	0,190	
Поперечн. диаст.мм	до 60 лет	40,0 (36,0-43,0)	37,1 (32,0-44,2)	37,0 (35,0-41,0)	0,489
	старше 60 лет	41,5 (40,0-45,0)	38,0 (36,0-41,0)	38,0 (34,0-42,0)	0,346
	р	0,410	0,972	0,800	
Длинник сист, мм	до 60 лет	70,0 (54,0-71,0)	61,5 (60,0-66,0)	68,0 (62,0-68,5)	0,464
	старше 60 лет	61,0 (52,5-72,0)	55,0 (53,0-61,0)	64,0 (58,0-69,0)	0,256
	р	0,594	0,141	0,822	
Поперечн. систол., мм	до 60 лет	30,0 (29,0-31,0)	25,5 (21,5-32,5)	25,3 (23,5-31,0)	0,467
	старше 60 лет	30,5 (30,0-32,0)	25,0 (21,0-30,0)	24,0 (22,0-27,0)	0,127
	р	0,448	0,759	0,436	

* – по сравнению с 1-й группой

Таблица 25

Функциональные показатели левого желудочка у лиц разного возраста

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Фракция выброса, %	до 60 лет	66,0 (60,0-74,0)	65,0 (61,0-70,0)	65,0 (61,0-67,0)	0,856
	старше 60 лет	61,0 (56,0-68,0)	69,5 (64,0-71,0)	67,0 (60,0-69,0)	0,266
	р	0,328	0,394	0,600	
Ударный объем, мл	до 60 лет	55,0 (46,0-81,0)	67,0 (47,0-79,0)	56,5 (47,0-60,0)	0,359
	старше 60 лет	67,0 (54,0-75,0)	60,0 (55,0-71,0)	51,0 (46,0-69,0)	0,376
	р	0,771	0,563	0,802	
Ударн ый индекс, мл/м²	до 60 лет	27,0 (21,6-40,7)	37,2 (25,9-44,4)	33,5 (28,6-39,4)	0,485
	старше	34,0	33,5	32,3	0,908

	60 лет	(28,0-40,0)	(32,0-36,5)	(27,3-39,9)	
	p	0,788	0,522	0,806	
Минутный объем, л/мин	до 60 лет	4,1 (2,8-4,8)	4,9 (3,5-5,6)	3,8 (3,4-4,5)	0,376
	старше 60 лет	3,5 (3,2-6,8)	4,3 (3,3-5,3)	3,6 (3,0-4,6)	0,605
	p	0,646	0,577	0,897	
Сердечный индекс, л/мин/м ²	до 60 лет	1,9 (1,4-2,7)	2,5 (2,2-3,0)	2,4 (1,9-2,7)	0,503
	старше 60 лет	1,8 (1,6-3,6)	2,4 (2,0-2,6)	2,4 (1,8-2,7)	0,971
	p	0,576	0,547	0,977	
Утолщение стенок ЛЖ в систоле, %	до 60 лет	37,5 (27,0-40,0)	36,4 (30,0-77,0)	52,3 (44,8-62,5)	0,112
	старше 60 лет	23,1 (20,0-27,0)	46,0 (40,0-60,0)	36,4 (30,0-40,0)	0,087
	p	0,074	0,523	0,075	
Утолщение МЖП в систоле, %	до 60 лет	40,0 (25,0-45,5)	36,4 (27,3-45,5)	36,7 (28,6-48,8)	0,906
	старше 60 лет	23,3 (16,0-25,5)	40,0 (25,0-54,5)	30,0 (25,0-36,0)	0,108
	p	0,134	0,959	0,184	
Фракция укорочения продольная, %	до 60 лет	36,0 (34,0-44,0)	38,0 (33,0-40,0)	35,0 (32,0-36,0)	0,273
	старше 60 лет	32,9 (29,0-38,0)	38,5 (34,5-40,5)	37,0 (32,0-41,0)	0,380
	p	0,230	0,700	0,319	

Таким образом, при эхокардиографическом исследовании основные показатели, характеризующие морфологию сердца, а также систолическую и диастолическую функции, у обследованных лиц были одинаковы. У лиц 3-й группы геометрия левого желудочка чаще была нормальной, в отличие от пациентов 1-й группы, у которых наблюдались изменения геометрии преимущественно в виде концентрического ремоделирования. По полу и возрасту существенных различий выявить не удалось.

Глава 5.

РИТМОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ С АНАЛИЗОМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ИНТЕРВАЛА QT, АЛЬТЕРНАЦИИ Т-ВОЛНЫ, ПОЗДНИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ

По данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ *частота сердечных сокращений* (ЧСС) в дневное время у лиц 1-й группы составила 82,0 (76-88) уд/мин; во 2-й группе 81,0 (74-90) уд/мин; в 3-й группе 79,0 (75-88) уд/мин; $p=0,767$. ЧСС ночью в 1-й группе была 66,0 (61-75) уд/мин; во 2-й группе 65,0 (61-72) уд/мин; в 3-й группе 64,0 (59-70) уд/мин, $p=0,732$. Средние, максимальные и минимальные значения ЧСС в группах не различались. У женщин 3-й группы максимальная ЧСС днем была достоверно выше (130,0 (119,0-142,0) уд/мин), по сравнению с женщинами 2-й (120,0 (104,0-129,0) уд/мин) и 1-й (118,5 (102,0-122,0) уд/мин) групп, $p=0,03$. ЧСС у мужчин разных групп не различалась. У пожилых лиц (старше 60 лет включительно) межгрупповых различий не было выявлено. Среди пациентов моложе 60 лет максимальная дневная ЧСС была достоверно выше у лиц 2-й и 3-й групп: 129,0 (122,0-135,5) уд/мин и 140,5 (125,0-146,0) уд/мин соответственно, чем в 1-й группе: 121,50 (116,5-130,0) уд/мин, $p=0,017$.

Циркадный индекс ЧСС в группах различался и составил 1,24 (1,23-1,38), 1,23 (1,20-1,30) и 1,21 (1,16-1,27) единиц в группах соответственно, $p=0,046$. Причем снижение этого показателя меньше значения 1,2 чаще встречалось в 3-й группе (у 52,0 % человек), чем в 1-й (у 31,7 % лиц) и 2-й (у 39,0 % лиц) группах ($p=0,048$). Это расценивали как наличие большей истощаемости адаптивных резервов сердечного ритма при наличии синдрома ДСТ.

Было установлено, что у обследованных лиц старше 60 лет наблюдается снижение ЦИ ЧСС. У пациентов с синдромом ДСТ выраженность этих изменений являлась наибольшей. Так, значения ЦИ ЧСС в 3-й группе у лиц до 60 лет были

1,30 (1,25-1,32), после 60 лет составили 1,19 (1,15-1,28), $p=0,004$. Во 2-й группе показатель изменился с возрастом от 1,32 (1,27-1,34) до 1,20 (1,18-1,28), $p=0,044$. В 1-й группе возрастных изменений параметра не выявлено.

При анализе параметров ВРС в разное время суток группы не различались (таблица 26). Выявлено, что значения параметра SDNN меньше 100 мс наблюдалось у 16,5 % пациентов 1-й группы, 28,1 % лиц 2-й группы и 40,8 % лиц 3-й группы ($p=0,048$). Параметр SDNN был значительно снижен (меньше 50 мс) у 1,3 % пациентов 1-й группы, 5,1 % лиц 2-й группы и 15,8 % лиц 3-й группы ($p=0,073$), что высоко коррелировало со снижением циркадного индекса ЧСС у таких лиц (в 1-й группе $r=0,59$, $p=0,023$; во 2-й группе $r=0,63$, $p=0,022$; в 3-й группе $r=0,78$, $p=0,020$) и отражает низкие адаптивные резервы ритма сердца. Среди остальных параметров наблюдались достоверно низкие значения (по сравнению с нормативами) SDNNidx ($p=0,048$) и pNN50 ($p=0,010$) в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах эти показатели имеют лишь тенденцию к снижению ($p_2=0,052$, $p_3=0,058$). Это свидетельствует о сниженной доле высокочастотных составляющих ВРС у обследованных лиц, особенно у пациентов без признаков ДСТ.

Таблица 26

Временные параметры среднесуточной ВРС в группах наблюдения

Показатели	«Норма»	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
SDNN, мс	126±32	111,0 (99-137)	120,0 (102-148)	132,0 (97-161)	0,208
avNN, мс	778±23	761,0 (706,0-841,0)	780,0 (712,0-856,0)	797,0 (718,0-855,0)	0,774
SDANN, мс	116±25	100,0 (86,0-123,0)	115,0 (85,0-134,0)	120,0 (89,0-147,0)	0,242
RMSSD, мс	37±15	24,0 (17,0-35,0)	25,0 (19,0-34,0)	27,0 (19,0-37,0)	0,629
pNN50, %	12±8	2,0 (0,0-8,0)	4,0 (1,0-10,0)	4,0 (1,0-11,0)	0,461
SDNNidx, мс	67±22	42,0 (31,0-56,0)	44,0 (35,0-58,0)	49,0 (31,0-63,0)	0,816

Лица со сниженной ВРС в разных группах по полу и возрасту достоверно не различались. Интересно отметить, что снижение ЦИ ЧСС у всех этих пациентов соотносилось с чувством утренней усталости ($r=0,303$, $p=0,036$) и слабости ($r=0,370$, $p=0,034$).

Среди мужчин различий по ВРС в группах не обнаружено, а у женщин достоверно увеличивается общий тонус вегетативной нервной системы (судя по SDNN) от 1-й к 3-й группе (таблица 27), причем за счет высокочастотного компонента (судя по SDANN). При этом только у женщин с синдромом ДСТ значения SDNN и SDANN были достоверно выше мужчин своей группы.

Таблица 27

Половые различия временных среднесуточных показателей variability сердечного ритма

Параметр	Пол	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
SDNN, мс	Муж.	107,5 (92,0-121,0)	113,5 (95,0-144,0)	104,0 (85,0-132,0)	0,791
	Жен.	113,0 (106,0-137,0)	124,0 (116,0-158,0)	148,5 (131,5-166,0)	p_{1,3}=0,008 p_{2,3}=0,048
	p	0,369	0,350	0,011	
avNN, мс	Муж.	754,5 (681,0-832,0)	736,0 (707,0-814,0)	790,0 (703,0-893,0)	0,662
	Жен.	761,0 (733,0-858,0)	821,5 (716,0-870,0)	803,5 (740,0-851,0)	0,404
	p	0,446	0,141	0,890	
SDANN, мс	Муж.	93,0 (78,0-115,0)	107,0 (80,0-134,0)	91,0 (73,0-120,0)	0,443
	Жен.	101,0 (92,0-123,0)	121,0 (85,0-131,0)	137,5 (119,0-154,5)	p_{1,3}=0,009 p_{2,3}=0,049
	p	0,549	0,635	0,003	
RMSSD, мс	Муж.	22,5 (14,0-32,5)	23,0 (17,0-26,0)	24,0 (18,0-30,0)	0,746
	Жен.	26,0 (17,0-32,0)	27,0 (20,0-41,0)	29,5 (18,5-44,5)	0,691
	p	0,167	0,157	0,357	
pNN50, %	Муж.	1,5 (0,0-9,5)	2,5 (1,0-5,0)	3,0 (1,0-7,0)	0,907
	Жен.	4,0 (0,0-6,0)	5,0 (2,0-13,0)	5,0 (1,5-11,5)	0,396
	p	0,827	0,098	0,263	
SDN N _{id} x, мс	Муж.	43,0 (33,5-59,5)	42,0 (32,0-56,0)	37,0 (29,0-63,0)	0,818

	Жен.	41,0 (37,0-55,0)	45,0 (36,0-56,0)	52,0 (43,0-59,0)	0,515
	р	0,956	0,623	0,326	

С возрастом параметры ритмограммы у всех пациентов достоверно не изменялись (таблица 28), кроме SDANN в 3-й группе, что отражает повышение доли высокочастотного компонента ВРС у пожилых лиц с синдромом ДСТ.

Таблица 28

**Среднесуточные показатели variability сердечного ритма
у лиц разного возраста**

Параметр	Возраст	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	р
SDNN, мс	До 60 лет	111,5 (97,0-157,0)	116,0 (91,0-137,0)	143,5 (117,0-169,0)	0,161
	Старше 60 лет	109,0 (100,0-124,0)	120,0 (104,0-158,0)	114,0 (91,0-152,0)	0,285
	р	0,584	0,234	0,092	
avNN, мс	До 60 лет	719,5 (684,0-833,0)	831,0 (736,0-897,0)	776,5 (712,0-855,0)	0,454
	Старше 60 лет	774,0 (744,0-858,0)	847,0 (722,0-904,0)	799,0 (718,0-893,0)	0,587
	р	0,154	0,683	0,649	
SDANN, мс	До 60 лет	103,5 (79,0-129,0)	103,0 (80,0-131,0)	134,0 (96,0-154,0)	0,176
	Старше 60 лет	96,0 (86,0-109,0)	119,0 (95,0-124,0)	100,0 (76,0-138,0)	0,034
	р	0,641	0,267	0,036	
rMSSD, мс	До 60 лет	26,5 (15,0-39,0)	20,0 (17,0-27,0)	26,5 (17,0-44,0)	0,415
	Старше 60 лет	21,0 (17,0-28,0)	26,0 (19,0-37,0)	26,0 (18,0-35,0)	0,134
	р	0,218	0,096	0,875	
pNN50, %	До 60 лет	5,0 (1,0-14,0)	2,0 (1,0-6,0)	4,0 (1,0-11,0)	0,455
	Старше 60 лет	2,0 (0,0-4,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0 (1,0-10,0)	0,088
	р	0,062	0,073	0,778	
SDNNidx, мс	До 60 лет	46,0 (36,0-63,0)	44,0 (32,0-58,0)	54,0 (39,0-67,0)	0,547
	Старше 60 лет	39,0 (31,0-47,0)	41,0 (35,0-54,0)	38,0 (29,0-58,0)	0,761
	р	0,285	0,861	0,234	

Регуляция сердечного ритма во всех группах представлена преобладанием волн очень низкой частоты в спектре ВРС, что характеризует доминирование гуморально-метаболических воздействий (Р. М. Баевский, 2002) [5]. При этом значения очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот в группах не различались (таблица 29).

Таблица 29

Спектральный анализ ВРС в группах наблюдения

Показатели, мс ²	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
VLF за сутки	1440,0 (828,0-2491,0)	1281,0 (755,0-2508,0)	2029,5 (1864,0-3033,0)	0,913
VLF днем	993,0 (786,0-2554,0)	1359,0 (788,5-2032,5)	1848,5 (1583,0-2637,0)	0,941
VLF ночью	1393,5,0 (768,0-2756,0)	1644,0 (988,0-3105,0)	2105,0 (1662,0-3868,0)	0,748
LF за сутки	480,0 (300,0-1070,0)	598,0 (297,0-1150,0)	712,0 (443,0-1598,0)	0,788
LF днем	404,0 (232,0-793,0)	539,5 (247,0-903,0)	674,0 (355,0-1082,0)	0,731
LF ночью	469,5 (358,0-1119,0)	690,0 (243,0-1504,0)	848,0 (649,0-2150,0)	0,791
HF за сутки	181,0 (75,0-304,0)	263,0,0 (106,0-430,0)	338,0 (144,0-614,0)	0,635
HF днем	139,5 (49,0-229,0)	197,0 (87,5-277,0)	243,5 (80,0-356,0)	0,602
HF ночью	191,0 (111,0-402,0)	485,0 (132,0-955,0)	478,5 (261,0-783,0)	0,465
n HF за сутки	22,0 (15,0-28,0)	20,5 (26,0-31,0)	26,0 (16,0-33,0)	0,462
n HF днем	21,0 (13,0-24,0)	18,0 (14,0-27,0)	25,0 (16,0-31,0)	0,228
n HF ночью	24,0 (14,0-32,0)	25,0 (16,0-34,0)	25,0 (17,0-36,0)	0,640

Индекс вегетативного баланса (LF/HF) в разные периоды суток в группах обследования был одинаков (таблица 30).

Таблица 30

Индекс вегетативного баланса в группах наблюдения

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
------------	------------------	------------------	------------------	---

LF / HF за сутки	3,6 (2,6-5,7)	3,9 (2,2-5,4)	2,9 (2,1-5,1)	0,451
LF / HF днем	3,9 (3,2-6,6)	4,5 (2,7-6,0)	3,0 (2,3-5,2)	0,205
LF / HF ночью	3,2 (2,1-6,2)	3,0 (2,0-5,2)	3,0 (1,8-4,9)	0,658

Частотные характеристики ВРС, как и индекс вегетативного баланса, в разное время суток у лиц разного пола не различались (таблицы 31, 32), кроме мужчин с синдромом ДСТ, у которых нормированная мощность спектра в дневное время была достоверно выше, чем у мужчин других групп.

Таблица 31

Показатели вариабельности сердечного ритма у лиц разного пола

Параметр, мс ²	Пол	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
VLF за сутки	Муж.	1477,5 (947,0-2485,0)	1204,5 (818,0-2141,0)	916,0 (486,0-2645,0)	0,511
	Жен.	1685,0 (902,0-2491,0)	1155,5 (755,0-2426,0)	2029,5 (1474,0-2879,5)	0,494
	p	0,978	0,949	0,149	
VLF днем	Муж.	979,5 (510,0-1829,0)	909,5 (775,0-1669,0)	678,0 (482,0-2310,0)	0,753
	Жен.	1010,0 (793,0-2554,5)	1281,0 (675,0-2011,0)	1848,5 (1309,5-2519,5)	0,550
	p	0,301	0,315	0,141	
VLF ночью	Муж.	2037,5 (1588,0-2956,0)	1754,5 (947,0-3085,0)	1777,0 (596,0-3080,0)	0,580
	Жен.	1550,0 (768,0-2756,0)	1156,0 (988,0-2890,0)	1917,5 (1637,0-4129,0)	0,320
	p	0,173	0,635	0,373	
LF за сутки	Муж.	657,0 (305,0-1085,0)	653,5 (406,0-795,0)	322,0 (148,0-1280,0)	0,522
	Жен.	582,0 (339,0-1070,0)	569,0 (297,0-1113,0)	679,5 (440,0-1511,5)	0,512
	p	0,624	0,727	0,357	
LF днем	Муж.	406,5 (220,0-848,5)	426,5 (314,0-800,0)	241,0 (112,0-1101,0)	0,379
	Жен.	427,0 (232,0-793,0)	513,0 (240,0-897,0)	658,5 (315,5-947,5)	0,710
	p	0,827	0,772	0,220	
LF ночью	Муж.	913,5 (557,0-1211,5)	1011,0 (343,0-1239,0)	765,0 (229,0-1500,0)	0,809
	Жен.	513,0 (358,0-1119,0)	689,5 (243,0-1240,0)	760,0 (569,0-2387,5)	0,550

	р	0,479	0,486	0,623	
HF за сутки	Муж.	110,0 (53,0-333,0)	147,5 (76,0-198,0)	136,0 (64,0-233,0)	0,982
	Жен.	184,0 (75,0-304,0)	260,5 (106,0-414,0)	262,0 (123,5-531,0)	0,305
	р	0,567	0,081	0,220	
HF днем	Муж.	77,0 (39,5-197,0)	91,5 (52,0-164,0)	108,0 (44,0-165,0)	0,983
	Жен.	160,0 (49,0-229,0)	189,0 (78,0-242,0)	200,5 (56,5-352,0)	0,550
	р	0,430	0,141	0,225	
HF ночью	Муж.	174,5 (79,0-432,0)	213,0 (105,0-291,0)	237,0 (94,0-385,0)	0,915
	Жен.	185,0 (111,0-402,0)	425,0 (132,0-641,0)	404,0 (231,5-928,5)	0,402
	р	0,827	0,079	0,158	
п HF за сутки	Муж.	17,5 (14,0-23,5)	18,5 (15,0-21,0)	21,0 (16,0-33,0)	0,236
	Жен.	23,0 (17,0-29,0)	25,5 (20,0-40,0)	26,5 (19,5-31,0)	0,324
	р	0,355	0,202	0,645	
п HF днем	Муж.	17,5 (12,5-22,5)	15,5 (12,0-25,0)	27,0 (14,0-32,0)	0,048
	Жен.	22,0 (17,0-26,0)	24,0 (17,0-35,0)	24,5 (17,0-29,0)	0,743
	р	0,430	0,204	0,747	
п HF ночью	Муж.	19,5 (12,0-25,5)	18,5 (15,0-24,0)	24,0 (16,0-37,0)	0,351
	Жен.	30,0 (18,0-33,0)	30,5 (26,0-39,0)	27,0 (21,5-3835,5)	0,426
	р	0,182	0,096	0,231	

Таблица 32

Индекс вегетативного баланса в группах по половому признаку

	1 группа	2 группа	3 группа	р
	LF / HF за сутки			
Мужчины	4,7 (3,3-6,3)	5,0 (3,9-5,6)	3,8 (2,0-5,4)	0,240
Женщины	3,3 (2,4-4,8)	2,5 (1,5-4,0)	2,8 (2,2-4,2)	0,334
р	0,276	0,320	0,623	
	LF / HF днем			
Мужчины	4,8 (3,5-47,2)	5,9 (3,1-7,1)	2,8 (2,1-6,1)	0,049
Женщины	3,6 (2,8-4,7)	3,1 (1,9-5,0)	3,1 (2,5-4,8)	0,766

p	0,127	0,163	0,782	
	LF / HF ночью			
Мужчины	4,1 (2,9-7,6)	5,0 (3,1-5,5)	3,2 (2,6-5,9)	0,379
Женщины	2,3 (2,1-4,6)	2,1 (1,6-2,9)	2,7 (1,8 -3,7)	0,400
p	0,191	0,189	0,244	

То же касается лиц в возрасте до 60 лет (таблица 33). У пациентов старше 60 лет с признаками ДСТ достоверно меньше влияние волн очень высокой частоты на ритм сердца, чем у лиц без ДСТ и соответствует состоянию повышенной парасимпатической активности. Так, доля волн высокой частоты в дневное время у них составила 12 % в 3-й группе, 11 % – во 2-й группе, против 5 % в 1-й группе, $p_{1-3\chi^2}=0,019$. Ночью это соотношение сохранялось: 10 % в 3-й группе, 9 % во 2-й группе и 6 % в 1-й группе, $p_{1-3\chi^2}=0,048$.

Таблица 33

Показатели variability сердечного ритма у лиц разного возраста

Параметр, мс ²	Возраст	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
VLF за сутки	До 60 лет	1775 (1073,0-2605,0)	1026,0 (757,0-2508,0)	2429,0 (1264,0-3301,0)	0,339
	Старше 60 лет	1193,0 (822,0-1932,0)	1030,0 (818,0-2293,0)	1148,0 (486,0-2099,0)	0,829
	p	0,218	0,715	0,048	
VLF днем	До 60 лет	1150,5 (574,0-2665,0)	888,0 (618,0-1887,0)	2279,5 (982,0-2787,0)	0,225
	Старше 60 лет	1010,0 (793,0-1765,5)	1048,5 (838,5-2022,5)	724,0 (482,0-1916,0)	0,415
	p	0,956	0,562	0,046	
VLF ночью	До 60 лет	2443,5 (1777,0-3192,0)	1644,0 (1008,0-3325,0)	2356,0 (1662,0-4008,0)	0,516
	Старше 60 лет	1337,0 (768,0-1573,0)	1254,0 (911,0-2943,0)	1777,0 (509,0-3080,0)	0,808
	p	0,221	0,349	0,199	
LF за сутки	До 60 лет	872,5 (490,0-1114,0)	650,0 (406,0-1078,0)	822,0 (437,0-2033,0)	0,757
	Старше 60 лет	378,0 (213,0-622,0)	648,0 (301,0-794,0)	443,0 (148,0-805,0)	0,521
	p	0,062	0,601	0,149	
LF днем	До 60 лет	469,0 (352,0-1121,0)	504,0 (289,0-897,0)	759,5 (276,0-1283,0)	0,651
	Старше	283,0	437,0	309,0	0,228

	60 лет	(179,0-676,0)	(284,0-841,0)	(112,0-693,0)	
	p	0,125	0,615	0,117	
LF ночью	До 60 лет	1052,5 (861,0-1370,0)	1073,0 (343,0-1240,0)	1007,0 (489,0-2625,0)	0,903
	Старше 60 лет	426,0 (284,0-744,0)	689,0 (243,0-1239,0)	765,0 (229,0-1500,0)	0,648
	p	0,032	0,437	0,397	
HF за сутки	До 60 лет	229,0 (110,0-448,0)	160,0 (58,0-258,0)	228,0 (103,0-614,0)	0,404
	Старше 60 лет	74,0 (28,0-185,0)	186,0 (119,0-383,0)	151,0 (64,0-278,0)	0,163
	p	0,075	0,274	0,490	
HF днем	До 60 лет	118,0 (56,0-279,0)	97,0 (50,0-188,0)	156,5 (33,0-308,0)	0,482
	Старше 60 лет	73,0 (25,0-176,0)	167,5 (74,5-215,0)	112,0 (44,0-181,0)	0,174
	p	0,146	0,099	0,605	
HF ночью	До 60 лет	277,5 (138,0-577,0)	223,0 (105,0-485,0)	379,5 (136,0-1089,0)	0,540
	Старше 60 лет	226,0 (84,0-345,0)	291,0 (132,0-585,0)	257,0 (94,0-408,0)	0,138
	p	0,148	0,466	0,424	
n HF за сутки	До 60 лет	22,5 (17,0-29,0)	18,0 (16,0-21,0)	18,5 (14,0-28,0)	0,355
	Старше 60 лет	17,0 (13,0-28,0)	29,0 (16,0-40,0)	27,0 (19,0-35,0)	p_{1,3}=0,040
	p	0,273	0,025	0,047	
n HF днем	До 60 лет	21,0 (16,0-24,0)	15,0 (12,0-19,0)	18,0 (11,0-25,0)	0,181
	Старше 60 лет	21,0 (12,0-26,0)	25,5 (17,0-33,5)	28,0 (18,0-34,0)	0,057
	p	0,641	0,002	0,009	
n HF ночью	До 60 лет	25,5 (18,0-32,0)	19,0 (16,0-27,0)	23,0 (17,0-28,0)	0,451
	Старше 60 лет	18,0 (10,0-33,0)	30,0 (16,0-39,0)	27,0 (16,0-38,0)	0,129
	p	0,261	0,099	0,500	

Только у лиц с признаками ДСТ с возрастом происходил сдвиг вагосимпатического баланса в сторону его снижения (таблица 34), т.е. возрастала доля парасимпатической нервной системы в регуляции ритма сердца. В 1-й группе этот параметр не зависел от возраста.

Индекс вегетативного баланса в группах по возрастному признаку

	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
	LF / HF за сутки			
До 60 лет	3,5 (2,4-4,9)	4,6 (3,8-5,4)	4,4 (2,6-5,9)	0,347
После 60 лет	4,8 (2,6-6,8)	2,4 (1,5-5,1)	2,6 (1,9-4,3)	p_{1,2}=0,044 p_{1,3}=0,045
p	0,324	0,018	0,048	
LF / HF днем				
До 60 лет	3,9 (3,2-5,3)	5,5 (4,4-7,3)	4,6 (3,0-7,9)	0,161
После 60 лет	3,9 (2,8-7,2)	2,9 (2,0-5,0)	2,5 (2,0-4,4)	p_{1,3}=0,016
p	0,622	0,002	0,010	
LF / HF ночью				
До 60 лет	2,9 (2,1-4,6)	4,3 (2,7-5,2)	3,4 (2,6-4,9)	0,388
После 60 лет	4,6 (2,1-8,9)	2,3 (1,6-5,2)	2,7 (1,6-5,2)	0,173
p	0,298	0,096	0,490	

Значения средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) в целом в группах, а также по половому признаку не различались. Но у лиц с наличием признаков ДСТ в возрасте до 60 лет значения СВВР оказались самыми высокими и составили в среднем за сутки 1134,0 (964,0-1589,0) мс в 3-й группе, 1139,0 (853,0-1375,0) мс во 2-й группе против 988,0 (872,0-1111,0) мс в 1-й группе, $p=0,037$. Среди пациентов старше 60 лет различий не было.

Таким образом, у всех обследованных лиц в ритмограмме преобладают волны очень низкой частоты, что расценивается как доминирующее воздействие гуморально-метаболического компонента в регуляции ритма сердца. При наличии синдрома ДСТ у женщин и лиц старше 60 лет вариативность ритмограммы повышается за счет волн высокой частоты, т.е. возрастает регулирующий вклад парасимпатической нервной системы.

Среди обследованных пациентов *нарушения ритма сердца* достоверно чаще выявляли у лиц 3-й группы (таблица 35) в виде одиночных, частых, парных и групповых НЖЭС, а также ЖЭС в виде одиночных и моно- и полиморфных нарушений ритма.

Нарушения ритма сердца у обследованных лиц

Показатель		1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа N=37	p
Одиночные НЖЭС, в час	за сутки	0,2 (0,1–0,4)	0,4 (0,1–2,3)	0,6 (0,6–3,1)	$p_{1,3}=0,027$
	днем	0,2 (0,2–0,9)	1,1 (0,5–5,1)	1,4 (0,6–8,0)	$p_{1,3}=0,046$
	ночью	0,5 (0,2–1,1)	1,0 (0,2–5,2)	1,5 (0,4–7,7)	0,013
Частые НЖЭС, %		4,5	13,5	25,5	0,048
Парные НЖЭС, %		43,4	50,0	58,5	0,711
Групповые НЖЭС, %		0,0	42,0	53,7	0,000
Одиночные ЖЭС, в час	за сутки	0,1 (0,0–4,9)	0,4 (0,0–5,5)	0,5 (0,1–8,1)	$p_{1,3}=0,006$
	днем	0,1 (0,0–0,6)	0,4 (0,0–10,7)	0,6 (0,0–237,1)	$p_{1,3}=0,004$
	ночью	0,1 (0,0–1,1)	0,3 (0,0–2,4)	0,4 (0,0–3,7)	$p_{1,2}=0,036,$ $p_{1,3}=0,003$

В 3-й группе у большего числа пациентов выявлялись одиночные полиморфные ЖЭС – в 18,5 % случаев, в 1-й группе – у 7,7 % лиц, $p=0,039$. Частота выявления экстрасистол также была выше в 3-й группе, чем в 1-й, и составила 12,0 и 1,0 ЖЭС в час соответственно, $p=0,023$. Что касается монормфных одиночных ЖЭС, у лиц 1-й группы в 74,6 % случаев они имели левожелудочковое происхождение, а в 25,4 % – правожелудочковое. У лиц 3-й группы левый желудочек также генерировал большую часть эктопических импульсов (76,2 %). Среднесуточное количество правожелудочковых ЖЭС составило 20,8 в час в 3-й группе, 15,7 в час в 1-й группе, $p=0,047$. С данными 2-й группы достоверных различий не получено.

Парные ЖЭС встречались во всех группах, в среднем у 17,1 % пациентов ($p_{\chi^2}=0,346$) как в дневное, так и ночное время. Групповые ЖЭС у лиц 1-й группы не были зафиксированы, но имелись у лиц с симптомами ДСТ: у 7,3 % пациентов 2-й группы и у 9,8 % лиц 3-й группы ($p_{\chi^2}=0,563$), причем только днем.

Было выявлено усиление аритмической активности миокарда с возрастом только у пациентов 2-й и 3-й групп (таблица 36), в 1-й же группе количество нарушений ритма с возрастом не изменялось.

Возрастная изменчивость случаев нарушения ритма сердца

Число НРС в час	Возраст	НРС днем	НРС ночью
1-я группа			
Одиночные НЖЭС	до 60 лет	0,9 (0,2-2,6)	0,6 (0,3-2,9)
	старше 60 лет	1,4 (0,6-5,4)	0,7 (0,3-1,7)
p		0,411	0,848
Парные НЖЭС	до 60 лет	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,1)
	старше 60 лет	0,2 (0,0-0,8)	0,3 (0,1-0,9)
p		0,784	0,273
Одиночные ЖЭС	до 60 лет	0,1 (0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,3)
	старше 60 лет	0,4 (0,1-0,6)	0,0 (0,0-0,1)
p		0,139	0,411
2-я группа			
Одиночные НЖЭС	до 60 лет	0,7 (0,4-2,2)	0,4 (0,3-1,3)
	старше 60 лет	2,1 (0,8-8,5)	1,7 (1-4,6)
p		0,049	0,014
Парные НЖЭС	до 60 лет	0,1(0,0-0,2)	0,0 (0,0-0,1)
	старше 60 лет	0,1 (0,0-0,4)	0,1 (0,1-0,4)
p		0,557	0,064
Одиночные ЖЭС	до 60 лет	1,2 (0,0-11,1)	0,0 (0,0-1,1)
	старше 60 лет	0,3 (0,0-2,8)	0,4 (0,1-1,3)
p		0,411	0,780
3-я группа			
Одиночные НЖЭС	до 60 лет	0,6 (0,2-0,9)	0,5 (0,3-1,1)
	старше 60 лет	4,6 (1,2-21,0)	5,1 (0,7-17,7)
p		0,001	0,003
Парные НЖЭС	до 60 лет	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
	старше 60 лет	0,2 (0,1-0,8)	0,3 (0,1-0,9)
p		0,007	0,0001
Одиночные ЖЭС	до 60 лет	0,1 (0,1-3,6)	0,1 (0,1-3,0)
	старше 60 лет	1,1 (0,1-8,6)	1,1 (0,1-5,0)
p		0,048	0,063

Взаимосвязь нарушений ритма сердца с возрастом пациентов подтверждает корреляционный метод. Сила этой взаимосвязи увеличивалась от 1-й к 3-й группе и составила для одиночных НЖЭС днем $r_1=0,43$, $p=0,042$, $r_2=0,55$, $p=0,037$; $r_3=0,64$, $p=0,035$, одиночных НЖЭС ночью $r_1=0,27$, $p=0,168$, $r_2=0,35$, $p=0,042$; $r_3=0,52$; $p=0,032$, парных НЖЭС днем $r_1=0,19$, $p=0,342$, $r_2=0,26$, $p=0,189$, $r_3=0,38$; $p=0,043$, парных НЖЭС ночью $r_1=0,20$, $p=0,132$, $r_2=0,31$, $p=0,046$; $r_3=0,57$; $p=0,037$ и групповых НЖЭС днем $r_1=0,10$, $p=0,543$, $r_2=0,27$, $p=0,280$, $r_3=0,38$; $p=0,040$. Что касается одиночных ЖЭС, их число достоверно коррелировало с возрастом только в 3-й группе ($r_3=0,37$; $p=0,044$), по сравнению со 2-й ($r_2=0,20$; $p=0,244$) и 1-й ($r_1=0,11$, $p=0,354$) группами.

Только у лиц с синдромом ДСТ выявлена обратная взаимосвязь между величиной циркадного индекса ЧСС и количеством одиночных ЖЭС как днем ($r_3=-0,32$, $p=0,041$), так и ночью ($r_3=-0,35$, $p=0,043$). Подобные взаимосвязи в 1-й и 2-й группах не выявлялись.

Было установлено, что с величиной мощности высоких частот в спектре ВРС взаимосвязаны нарушения ритма сердца. Эта связь была наибольшей у лиц 3-й группы. Так, величина нормированных значений высокочастотных волн (nHF) коррелировала с числом одиночных НЖЭС ($r_3=0,62$, $p=0,021$, $r_2=0,34$, $p=0,042$), парных НЖЭС ($r_3=0,58$, $p=0,025$, $r_2=0,30$, $p=0,048$), а также с числом одиночных ЖЭС ($r_3=0,51$, $p=0,029$, $r_2=0,29$, $p=0,049$). В 1-й группе такие взаимосвязи не выявлялись.

Турбулентность ритма сердца находилась в пределах нормальных значений у 19,2 % обследуемых лиц 1-й группы, 34,1 % пациентов 2-й группы и 20,0 % лиц 3-й группы ($p=0,249$). Патологические значения турбулентности ритма сердца выявлялись у 3,8, 12,2 и 21,0 % пациентов в группах соответственно ($p=0,051$). У остальных обследованных программа анализа ХМ ЭКГ выдавала «неопределенный результат». Т.е. у лиц с синдромом ДСТ имеется склонность к патологическим значениям турбулентности ритма сердца, что предполагает наличие электрической нестабильности миокарда.

Значения параметров *интервала QT* были статистически одинаковы у всех пациентов (таблица 37).

Таблица 37

Временные характеристики интервала QT в группах

Показатели QT, мс	1 группа	2 группа	3 группа	p
QT среднее за сутки	376,50 (369,0-386,0)	390,5 (374,0-414,0)	396,5 (370,5-419,0)	0,172
QT среднее днем	368,0 (351,0-379,0)	376,5 (354,5-395,0)	378,0 (349,0-404,0)	0,530
QT среднее ночью	386,0 (374,0-412,0)	402,0 (382,0-422,0)	405,5 (382,0-432,5)	0,290
QT-корректированный средний за сутки	414,5 (401,0-420,0)	411,5 (398,0-424,0)	409,0 (403,5-426,5)	0,899
QT-корректированный средний днем	410,0 (405,0-417,0)	412,0 (394,5-421,0)	409,0 (400,0-423,0)	0,968
QT-корректированный средний ночью	415,5 (401,0-420,0)	410,0 (398,0-427,0)	412,0 (403,0-427,0)	0,948
QT-дисперсия за сутки	9,5 (3,5-13,0)	8,0 (3,0-15,0)	9,5 (4,5-15,0)	0,732
QT-дисперсия днем	7,0 (3,0-9,0)	7,0 (4,0-12,0)	8,0 (4,0-12,0)	0,542
QT-дисперсия ночью	9,5 (3,0-13,0)	10,0 (4,0-20,0)	11,0 (4,0-17,0)	0,669

При этом удлинение скорректированного QT > 440 мс [79] встречалось достоверно чаще среди лиц 3-й группы, чем 2-й группы: в 12,8 % случаев против 5,1 % ($p_{2,3}=0,038$); в 1-й же группе не наблюдалось ни у кого. Те же результаты получены в отношении поиска такого предиктора ВСС, как увеличение параметра дисперсии интервала QT более 50 мс. Последнее наблюдалось только у лиц 2-й и 3-й групп (у 8,1 и 22,2 % лиц соответственно), причем достоверно чаще – у лиц с синдромом ДСТ ($p_x^2=0,033$). Это свидетельствует о дисбалансе во времени реполяризации желудочков у этих лиц.

У пациентов с величинами скорректированного интервала QT и дисперсии QT, превышающими рекомендуемые, наблюдалась большая частота НРС в 3-й группе. Так, число одиночных НЖЭС у лиц 3-й группы в среднем составило 0,5 (0,1-3,8) в час, что в 5 раз больше, чем у пациентов 2-й группы (0,1 (0,1-3,0) в час), $p=0,027$. Парные НЖЭС у таких лиц во 2-й группе отсутствовали, а в 3-й регистрировались

со средней частотой 0,1 (0,0-0,3) в час, $p=0,046$. Что касается ЖЭС, то в 3-й группе при наличии дисбаланса процессов реполяризации желудочков они выявлялись в 7,8 раз чаще (с частотой 3,9 (0,1-16,3) в час), чем у лиц 2-й группы (0,5 (0,2-2,1) в час), $p=0,048$.

При сравнении параметров интервала QT по половому признаку было выявлено, что наибольшими были вышеперечисленные показатели у женщин 3-й группы в дневное время (таблица 38). У мужчин разных групп результаты оценки интервала QT статистически не различались, как и при сравнении всех пациентов по возрасту.

Таблица 38

Значения показателей интервала QT у женщин в группах

Значение показателя, мсек	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
QT сигма за сутки	16,0 (11,0-20,0)	16,0 (11,0-21,0)	19,5 (16,0-24,0)	$p_{1,3}=0,033$
QT сигма днем	12,0 (10,0-15,5)	11,0 (9,0-14,0)	16,0 (14,0-25,0)	$p_{1,3}=0,025$ $p_{2,3}=0,004$
QT-корректированный сигма днем	7,0 (6,0-8,0)	8,0 (6,0-10,0)	10,0 (9,0-12,0)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,051$
QT-корректированный сигма ночью	6,0 (5,0-7,0)	8,5 (5,0-10,0)	8,5 (7,0-11,0)	0,105
QT-дисперсия сигма днем	2,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-3,0)	4,0 (2,5-6,5)	$p_{1,3}=0,033$ $p_{2,3}=0,044$
QT-дисперсия сигма ночью	3,0 (2,0-4,5)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-6,5)	0,254

Между длиной интервала QT и частотой нарушений ритма сердца, а также показателями ВРС выявлены корреляционные связи (таблица 39). Причем у обследованных лиц без ДСТ они максимальны в отношении параметров, отражающих гуморально-метаболические и симпатические влияния (VLF, LF), а у пациентов с синдромом ДСТ – с показателями парасимпатических воздействий (HF, RMSSD).

**Взаимосвязи среднесуточных значений интервала QT
с параметрами холтеровского мониторинга ЭКГ**

Параметры ЭКГ		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		г	р	г	р	г	р
QT, мс	ЧСС, уд/мин	-0,61	0,0007	-0,78	0,00000	-0,84	0,000000
	SDNN, мс	0,21	0,285	0,39	0,015	0,77	0,000000
	RMSSD, мс	0,32	0,074	0,54	0,0004	0,66	0,0001
	pNN50, %	0,30	0,127	0,53	0,0005	0,65	0,000004
	SDNNidx, мс	0,41	0,034	0,36	0,024	0,69	0,000001
	VLF, мс ²	0,60	0,001	0,56	0,0001	0,40	0,011
	LF, мс ²	0,26	0,198	0,13	0,413	0,52	0,00005
	HF, мс ²	0,36	0,073	0,40	0,011	0,65	0,000004
QT сиг ма, мс	ЦИ ЧСС, %	0,43	0,0003	0,49	0,001	0,66	0,002
QT- корригирован ный сигма, мс	SDANN, мс	0,30	0,128	0,40	0,0006	0,37	0,018
	VLF, мс ²	0,63	0,0008	0,32	0,045	0,32	0,038
	LF, мс ²	0,65	0,0005	0,36	0,022	0,31	0,044
	HF, мс ²	0,50	0,009	0,34	0,035	0,26	0,211
	НЖЭС одиночные	0,02	0,904	0,15	0,335	0,45	0,003
QT-дисперсия сигма, мс	SDNN, мс	0,28	0,183	0,41	0,009	0,46	0,008
	НЖЭС парные	0,08	0,701	0,25	0,363	0,48	0,001
	НЖЭС групповые	0,28	0,184	0,26	0,722	0,34	0,031
	ЖЭС парные	0,36	0,072	0,37	0,018	0,43	0,033

Сила взаимосвязи корригированного интервала QT с аритмической активностью сердца была выше у тех пациентов, корригированный QT которых превышал нормативы. Причем в 3-й группе сила взаимосвязей была выражена больше. Так, длительность корригированного интервала QT коррелировала с числом одиночных ЖЭС днем ($r_2=0,54$; $p=0,043$, $r_3=0,78$; $p=0,026$) и ночью ($r_2=0,58$; $p=0,041$, $r_3=0,84$; $p=0,013$), парных ЖЭС как днем ($r_2=0,46$; $p=0,044$, $r_3=0,77$; $p=0,034$), так и ночью ($r_2=0,52$; $p=0,044$, $r_3=0,80$; $p=0,026$), а также с количеством одиночных НЖЭС в дневное время ($r_2=0,36$; $p=0,047$, $r_3=0,64$; $p=0,038$) и суточным числом парных НЖЭС ($r_2=0,58$; $p=0,040$, $r_3=0,90$; $p=0,011$).

Кроме того, у лиц с удлиненным корригированным интервалом QT были выявлены взаимосвязи с параметрами спирограммы, наиболее выраженные в 3-й

группе: ФЖЕЛ ($r_2=-0,42$; $p=0,040$, $r_3=-0,56$; $p=0,035$), ОФВ 1 ($r_2=-0,33$; $p=0,046$, $r_3=-0,44$; $p=0,042$), $СОС_{25-75\%}$ ($r_2=-0,35$; $p=0,043$, $r_3=-0,52$; $p=0,040$), ПОС ($r_2=-0,48$; $p=0,039$, $r_3=-0,84$; $p=0,020$), $МОС_{25\%}$ ($r_2=-0,34$; $p=0,048$, $r_3=-0,58$; $p=0,027$), $МОС_{50\%}$ ($r_2=-0,30$; $p=0,049$, $r_3=-0,51$; $p=0,036$), $МОС_{75\%}$ ($r_2=-0,28$; $p=0,050$, $r_3=-0,45$; $p=0,041$).

При анализе такого аритмического предиктора, как *микроальтернация Т-волны* было выявлено, что максимальная длительность Т-волны в группах была одинакова (таблица 40). Превышение максимальных показателей амплитуды Т-зубца более 65 микровольт встречалось в среднем у 24,0, 35,0 и 40,0 % обследованных пациентов в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p=0,048$), что свидетельствует о большей частоте проявления признаков электрической нестабильности миокарда у лиц с синдромом ДСТ и предполагает наличие повышенного риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Таблица 40

Среднесуточные значения микроальтернации Т-волны в группах

Значения	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Максимальная длительность Т-волны, мс	2,4 (2,1-3,5)	2,5 (2,0-3,4)	2,4 (2,0-3,1)	0,624
Средняя длительность Т-волны, мс	1,3 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,2)	0,213
Максим. амплитуда Т-зубца, мкВ	60,6 (36,0-204,1)	62,1 (30,8-238,4)	109,4 (43,2-236,6)	0,710
Средняя амплитуда Т-зубца, мкВ	14,8 (12,3-18,9)	14,1 (10,7-18,8)	15,3 (9,9-19,1)	0,953

Параметры Т-волны по половому признаку и среди пациентов разного возраста были одинаковы.

При оценке результатов ХМ ЭКГ тех пациентов с ХБОП, величина амплитуды Т-зубца которых превышала 65 мкВ, были выявлены наибольшие аритмические изменения у лиц 3-й группы (таблица 41). Также в 3-й группе были самыми большими максимальные значения амплитуды Т-зубца и число ДХЛЖ.

Изучаемые параметры у лиц с наличием микроальтернации Т-волны

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p_{1-3}
Число одиночных ЖЭС ночью в час	0,0 (0,0–0,1)	0,4 (0,1–9,1)	2,2 (0,1–9,8)	0,045
Число групповых ЖЭС днем в час	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,1 (0,1–0,3)	0,047
Число групповых НЖЭС ночью в час	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,1 (0,1–0,2)	0,046
Максимальная амплитуда зубца Т, мкВ	395,0 (209,0–1049,3)	1941,0 (884,6–3793,4)	2035,5 (456,0–6501,9)	0,038
ДХЛЖ, кол–во	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	1,5 (1,0–2,0)	0,049

Было установлено, что только в 3-й группе величина амплитуды Т-волны коррелирует с параметрами ВРС, а также значениями такой составляющей ППП, как P_{total} (таблица 42). В 1-й и 2-й группах подобные взаимосвязи не обнаружены.

Таблица 42

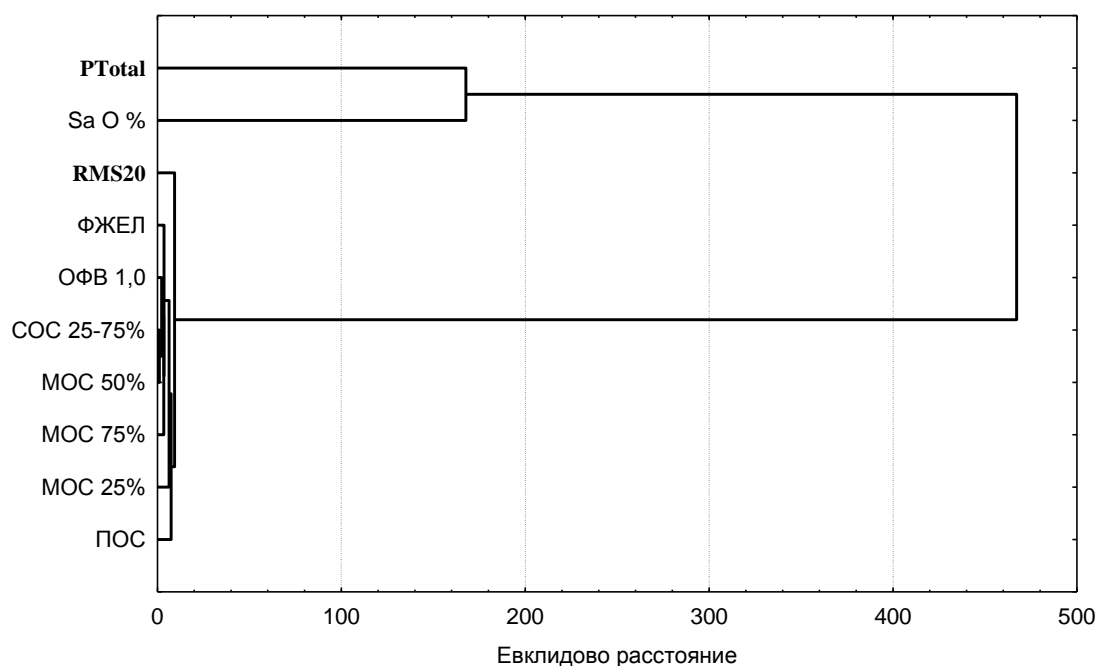
Взаимосвязи величины амплитуды Т-волны с параметрами ХМ ЭКГ

	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r	p	r	P	r	p
SDNN, мс	-0,21	0,280	-0,28	0,108	-0,53	0,027
avNN, мс	-0,15	0,367	-0,23	0,216	-0,48	0,032
pNN50, %	-0,27	0,116	-0,30	0,176	-0,34	0,038
SDNNidx, мс	-0,35	0,086	-0,36	0,060	-0,42	0,034
P_{total} , мс	-0,16	0,860	0,32	0,091	0,60	0,022

Диагностика *поздних потенциалов предсердий (ППП)* осуществлялась при значениях параметров $P_{total} \geq 120$ мс и $RMS20 < 3,5$ мкВ [20, 253]. Длительность параметра P_{total} была выше рекомендуемых значений у 25,0 % лиц 1-й группы, 62,1 % лиц 2-й группы и 68,8 % лиц 3-й группы ($p_{1,2}=0,026$, $p_{1,3}=0,008$). Значения параметра составили в 1-й группе 120,0 (115,0–125,0) мс, во 2-й группе – 123,0 (116,0–131,5) мс, в 3-й группе – 123,0 (118,0–134,0) мс, $p=0,623$. Параметр $RMS20$ был значим для диагностики в 41,7 %, 43,7 % и 53,1 % случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p=0,509$) и составил 3,4 (2,8–4,3) мкВ в 1-й группе, 3,4

(2,5-4,4) мкВ во 2-й группе и 3,8 (2,4-4,2) мкВ – в 3-й группе, $p=0,187$. Превышение нормативных значений обоих перечисленных параметров, определяемое как наличие ППП, в 1-й группе отсутствовало, во 2-й группе наблюдалось у 25,0 % лиц, в 3-й группе – у 34,4 % пациентов ($p_{1,2}=0,048$, $p_{1,3}=0,018$). Соотношение параметров ППП у мужчин и женщин в группах не различались, как и у лиц разного возраста.

При изучении взаимосвязей между параметрами, определяющими наличие ППП, показателями спирограммы и уровнем SpO_2 было установлено, что характер таких связей у обследованных лиц являлся идентичным. Значения P_{total} находились в тесном взаимодействии с уровнем SpO_2 , а значения RMS20 были связаны с комплексом параметров функции внешнего дыхания (рисунок 3).



P_{total} - длительность фильтрованного зубца Р

RMS20 - среднеквадратичная амплитуда за последние 20 мс зубца Р

Рисунок 3. Дендрограмма связи поздних потенциалов предсердий с показателями оксигенации крови и спирограммы у обследованных лиц.

Было выявлено, что только в 3-й группе ППП имеют достоверную корреляционную связь средней степени выраженности с числом одиночных

НЖЭС ($r_{\text{RMS } 20} = -0,43$, $p = 0,011$). Сила этой взаимосвязи значительно возрастает при наличии прогностически неблагоприятных видов аритмий: частых НЖЭС ($r_{\text{Ptotal}} = 0,70$, $p = 0,013$, $r_{\text{RMS } 20} = -0,70$, $p = 0,013$), парных НЖЭС ($r_{\text{RMS } 20} = -0,67$, $p = 0,018$), причем эта связь была несколько большей в дневное время, чем ночью (днем $r_{\text{RMS } 20} = -0,70$, $p = 0,010$; ночью $r_{\text{RMS } 20} = -0,59$, $p = 0,043$). Во 2-й группе таких зависимостей не было выявлено.

Кроме того, было установлено, что параметры ППП имеют взаимосвязь с желудочковой эктопической активностью. В 3-й группе сила этой связи была наиболее выражена с числом одиночных ЖЭС: $r_{\text{Ptotal}} = 0,78$ ($p = 0,0005$), парных ЖЭС: $r_{\text{RMS } 20} = -0,36$ ($p = 0,035$), групповых ЖЭС: $r_{\text{Ptotal}} = 0,39$ ($p = 0,016$). Во 2-й группе наблюдалась взаимосвязь средней силы с числом одиночных ЖЭС: $r_{\text{Ptotal}} = 0,34$ ($p = 0,046$), парных ЖЭС: $r_{\text{RMS } 20} = -0,32$ ($p = 0,046$), групповых ЖЭС: $r_{\text{Ptotal}} = 0,32$ ($p = 0,036$). В 1-й группе таких зависимостей выявлено не было.

Наличие *поздних потенциалов желудочков (ППЖ)* оценивалось по характеру сочетания параметров Tot QRSF, LAS 40 и RMS 40 (G. Breithardt., 1991), которые представлены в таблице 43. Превышение значений Tot QRSF более 114 мс в 1-й группе не наблюдалось, но достоверно чаще встречалось в 3-й группе (у 9,8 % лиц), чем во 2-й группе (у 2,4 % лиц), $p_{\chi^2} = 0,044$. Параметр LAS 40 превышал 38 мс у 21,6 % лиц 1-й группы, 26,1 % пациентов 2-й группы и у 28,2 % лиц 3-й группы, $p = 0,565$. Значения RMS40 были менее 25 мкВ у 18,3; 23,1 и 28,2 % пациентов в группах соответственно, $p = 0,743$. Диагностировались ППЖ во 2-й группе у 20,0 % лиц, в 3-й группе – у 31,4 % пациентов, а в 1-й группе не было выявлено критериев ППЖ ($p_{1,2} = 0,048$, $p_{1,3} = 0,010$). По полу и возрасту различий не имелось.

Таблица 43

Параметры поздних потенциалов желудочков в группах

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Tot QRSF, мс	83,7 (80,1–88,0)	89,5 (84,5–95,5)	93,4 (88,3–99,1)	$p_{1,3} = 0,016$ $p_{1,2} = 0,020$

RMS 40, мВ	58,0 (43,5–79,5)	51,0 (36,0–77,5)	36,5 (24,0–61,0)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,029$
LAS 40, мс	23,5 (19,0–28,0)	54,5 (20,0–32,0)	31,0 (22,5–39,5)	$p_{1,3}=0,011$ $p_{2,3}=0,020$

В общей массе пациентов с БОС из трех изучаемых параметров ППЖ наиболее часто определялись LAS 40 и RMS 40 (в среднем в группах в 26,8 % случаев), в то время как Tot QRSF – лишь в 7,1 % случаев, что соответствует данным литературы [173, 199].

Превышение стандартизованных значений Tot QRSF наблюдалось только при наличии признаков ДСТ, а частота встречаемости этого явления прямо коррелирует с выраженностью и числом маркёров ДСТ ($r_{\text{Tot QRSF}}=0,34$, $p=0,035$, $r_{\text{LAS 40}}=0,40$, $p=0,0004$, $r_{\text{RMS 40}}=-0,34$, $p=0,002$).

У обследованных пациентов все три параметра ППЖ коррелируют с числом одиночных ЖЭС левожелудочкового происхождения (таблица 44). Сила взаимосвязей является достоверной только у пациентов с синдромом ДСТ.

Таблица 44

Взаимосвязи параметров поздних потенциалов желудочков с левожелудочковыми экстрасистолами

	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	R	p	r	p	r	p
Tot QRSF	0,15	0,728	0,27	0,119	0,82	0,001
RMS 40	-0,23	0,433	-0,26	0,221	-0,77	0,002
LAS 40	0,19	0,626	0,24	0,220	0,71	0,008

Характер взаимосвязи параметров ППЖ с количеством ЖЭС из левого желудочка был зависим от их числа за сутки. При числе ЖЭС менее 10 в сутки наибольшая величина корреляции наблюдалась в 3-й группе ($r_{\text{RMS 40}}=-0,74$, $p=0,035$). Если же число ЖЭС было более 100 в сутки, то в 3-й группе сила взаимосвязи увеличивалась до $r_{\text{RMS 40}}=-0,98$, $p=0,005$, а также выявлялась тесная взаимосвязь с параметром Tot QRSF: $r_{\text{Tot QRSF}}=0,98$, $p=0,004$. Взаимосвязи ППЖ с суправентрикулярными НРС выявлялись у всех пациентов с БОС, но являлись статистически недостоверными.

У лиц с ДСТ выявлялась зависимость ППЖ от уровня насыщения крови кислородом. При снижении сатурации кислорода наблюдалось увеличение LAS 40 от 17,75 до 30,67 мс ($p=0,034$) и снижение RMS 40 от 84,50 до 29,67 мВ ($p=0,002$), что свидетельствует о большей аритмогенной готовности миокарда. Кроме того, со снижением уровня сатурации кислорода крови происходило ухудшение таких аритмических предикторов, как дисперсия интервала QT (удлинялась от 1,25 до 5,57 мс, $p=0,021$) и параметров ВРС (снижались SDNN от 141,5 (132,5-143,0) мс до 92,0 (90,5-98,0) мс, $p=0,048$; avNN – от 841,0 (840,5-853,0) до 694,0 (692,5-696,0) мс, $p=0,016$; SDANN – от 123,0 (121,0-124,5) до 83,0 (82,0-84,5) мс, $p=0,046$) и увеличивался индекс вагосимпатического баланса (от 2,78 до 6,05 единиц, $p=0,026$). Такие закономерности в 1-й группе не выявлялись.

Ортогональная схема установки электродов позволяла оценить *адекватность и частоту дыхательных движений грудной клетки* обследуемых во время ночного сна (таблица 45). Синдром апноэ сна (САС) легкой степени выявлялся почти у 50 % всех пациентов. У 1/10 части обследованных САС оценивался как средней степени тяжести; тяжелых апноэ в группах не было выявлено.

Таблица 45

Нарушения дыхания в группах, выявленные с помощью 24-часового ХМ

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Всего нарушений дыхания, количество	39,0 (18,0-65,0)	34,0 (14,0-64,0)	35,0 (21,0-54,0)	0,902
Апноэ, количество	13,0 (4,0-35,0)	16,0 (5,0-23,0)	15,0 (8,0-22,0)	0,993
Гипопноэ, количество	23,0 (16,0-32,0)	18,0 (9,0-33,0)	16,0 (7,0-36,0)	0,644
Индекс апноэ-гипопноэ	6,0 (4,0-8,0)	5,5 (3,0-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,784
Пациенты без САС, %	41,2	42,3	42,9	0,995
САС легкой степени, %	47,1	50,0	52,4	0,949
САС средней степени, %	11,8	7,7	4,8	0,730

По половому и возрастному признакам показатели реопневмограммы не различались.

Таким образом, при ХМ ЭКГ у лиц с синдромом ДСТ достоверно чаще выявляется снижение ЦИ ЧСС и ВРС, что можно расценивать как дезадаптацию резервов сердечного ритма. Кроме того, у этих лиц в 7 раз чаще встречается наджелудочковая экстрасистолия, у каждого третьего пациента с синдромом ДСТ выявляются ППП, которые коррелируют с количеством суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. При наличии синдрома ДСТ у каждого третьего пациента выявляются ППЖ. Кроме того, достоверно чаще выявляются такие предикторы внезапной сердечной смерти, как удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, альтернация T-волны.

Выявлено, что выраженность аритмических предикторов у лиц с синдромом ДСТ увеличивается при снижении уровня сатурации кислорода крови, но не зависит от типа ремоделирования сердца.

Аритмическая активность сердца у лиц с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ повышается с возрастом. Возрастная зависимость частоты выявления предикторов ВСС, наиболее выражена после 60 лет. Особенно возрастает число экстрасистол и предикторов ВСС у лиц старше 60 лет с усилением парасимпатических регулирующих влияний на сердечную деятельность.

Наиболее угрожаемыми по риску развития ВСС могут считаться пациенты с бронхообструктивной патологией в сочетании с синдромом ДСТ, у которых при наличии ППП, ППЖ, микроальтернации T-волны, удлинения скорректированного интервала QT и его дисперсии, а также сниженного уровня сатурации кислорода крови, чаще регистрируются желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе высоких градаций.

Глава 6.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема ВСС является одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения [78]. Вследствие распространенности ВСС и малой вероятности выживания существует необходимость изучения предикторов ВСС [8]. Другой важной проблемой медицины является сочетание хронической бронхообструктивной патологии и синдрома ДСТ, которое встречается по некоторым данным у каждого третьего пациента с бронхиальной обструкцией [34, 86, 89, 114]. Причем при каждом вышеперечисленном состоянии имеется риск внезапной смерти из-за нарушений ритма сердца.

Причины аритмий у больных хронической бронхиальной обструкцией и их связь со смертельными исходами были изучены в исследовании Copenhagen City Heart Study [246], а также описаны рядом ученых [143, 175, 196]. Однако, имеется недостаточно данных, характеризующих параметры ЭКГ, используемые в качестве предикторов ВСС у лиц с ХБОП. В литературе также недостаточно отражены аспекты ВСС при ДСТ [43]. Имеющиеся данные зарубежной литературы в основном касаются частоты возникновения ВСС при синдроме Марфана и пролапсе митрального клапана. Так, при синдроме Марфана основной причиной ВСС называют расслоение и разрыв аорты [222], при ПМК – желудочковую тахикардию, среди предикторов которой выделяют толщину передней створки митрального клапана [156] и степень митральной регургитации [261].

По материалам российских публикаций за последние 20 лет выявляется, что среди случаев ВСС у 20–23 % умерших определялись какие-либо маркеры ДСТ [88, 123]. Среди причин летального исхода преимущество отдается клапанному синдрому (пролапсам митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также расширению корня аорты и ствола легочной артерии) [123, 139]. Обследований, касающихся прижизненного определения риска развития ВСС у

лиц с наличием ДСТ, немного. Согласно некоторым данным, у лиц с марфаноидной внешностью наиболее часто выявляются такие изменения, приводящие к внезапной смерти, как фибрилляция предсердий [28] и кальцифицирующий стеноз аорты [137]. Предикторы ВСС, которые можно выявить при ХМ ЭКГ, изучены в основном у пациентов с изолированной соединительнотканной дисплазией сердца. У них чаще диагностируются ППЖ [48], удлинение скорректированного интервала QT и его дисперсии [25], но нет данных о выявляемости ППП, микроальтернации T-волны, турбулентности ритма сердца у лиц с системными проявлениями ДСТ.

В доступной литературе также отсутствуют сведения о том, как предикторы ВСС при сочетании бронхообструктивной патологии и синдрома ДСТ сказываются на нестабильности миокарда. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение предикторов ВСС у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких на фоне синдрома ДСТ и оценка условий их формирования.

Мы провели поиск маркёров ДСТ среди 100 пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, средний возраст которых составил $61,5 \pm 1,0$ год. Мужчин было 52 (средний возраст $61,0 \pm 1,3$ года), женщин – 48 (средний возраст $61,5 \pm 1,5$ года), $p=0,772$. Критериями включения в исследование были: возраст обследуемых от 40 до 80 лет, наличие ХОБЛ или БА с определением диагноза в соответствии с рекомендациями [19, 20]. Критериями исключения были: пероральный прием кортикостероидных гормонов, бронхиальная обструкция на фоне другой патологии, наличие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний эндокринной, нервной систем, ревматологической, онкологической патологии.

Обследование включало сбор анамнеза и клиническое интервью с помощью анкеты «САМПО» [22] для оценки таких факторов риска сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, как курение, наличие отягощенной наследственности по раннему развитию этих заболеваний, склонность к гиподинамии, избыточное

употреблению соли, наличие хронического стресса, профессиональных вредностей, и др.

Физикальное обследование включало определение индекса массы тела и маркёров ДСТ [134]. У лиц с ХБОП было выделено преобладание четырёх симптомокомплексов, типичных для ДСТ: костно-мышечный (выявлялся в 83,0 % случаев), связочно-суставной (в 58,0 % случаев), кожный (в 31,0 % случаев) и кардиальный (42,0 % случаев). В соответствии с наличием и распространенностью маркёров ДСТ пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 25 лиц без признаков ДСТ. Их средний возраст составил $59,8 \pm 1,9$ лет. Мужчин было 48,0 %, женщин 52,0 %. Вторую группу составили 38 лиц с наличием маркёров ДСТ в одной – двух системах организма. Их средний возраст составил $62,0 \pm 1,4$ года. Мужчин и женщин было поровну, по 50,0 %. В третью группу вошли 37 человек с наличием синдрома ДСТ. Их средний возраст составил $62,2 \pm 1,8$ лет. Мужчин было 56,8 %, женщин 43,2 %. Распространенность разных проявлений ДСТ среди больных хронической бронхообструктивной патологией составила 75 %. У $\frac{1}{2}$ этих лиц имелся четко очерченный синдром ДСТ. Эти данные согласуются с результатами исследований А. Э. Дорофеева и О. А. Рассохиной [34], которые определяли наличие ДСТ у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в 69,3 % случаев. По результатам Н. А. Орловой [100], выявляемость маркёров ДСТ у таких пациентов была еще выше – в пределах 92,0 % случаев.

Было выявлено, что во всех группах, по данным заключений лечащего врача, преобладали лица с ХОБЛ – в среднем 75,2 % обследованных. Степень тяжести как ХОБЛ, так и БА у всех пациентов чаще была средней выраженности, несколько реже – тяжелой. При этом длительность основного заболевания в группах не различалась и регистрировалась в среднем в течение $11,68 \pm 2,3$ лет. Среди сопутствующей патологии у всех пациентов в равных соотношениях преобладали АГ, стенокардия напряжения и язвенная болезнь желудка и/или ДПК. При этом длительность АГ в группах не различалась и в среднем составила

5,4±1,6 лет, степень АГ у большей части лиц была II-й, а стадия АГ составила в среднем 2,2±0,32. Назначенное лечение в группах было одинаковым.

Установлено, что лица с синдромом ДСТ достоверно отличались по ряду характеристик от лиц первой и второй групп. Так, они чаще предъявляли кардиальные жалобы в виде учащенного сердцебиения, кратковременных колющих болей в области сердца, кроме того, отмечали головокружение, тремор кистей рук, чувство зябкости в конечностях и различные жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата. Это согласуется с массой научных исследований [21, 23, 44, 50, 104, 133, 134]. Также лица с синдромом ДСТ отличались большей приверженностью к занятиям спортом, а вот курили так же часто и много, как и все обследованные пациенты (каждый второй человек, из них каждая четвертая — женщина).

В нашей работе особенности функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем изучались посредством исследования ФВД, уровня сатурации кислорода крови, ХМ ЭКГ, СМАД и Эхо-КГ. Для изучения процессов тканевого ремоделирования при ДСТ были исследованы уровни ММП-9, ТИМП-1 и sVCAM-1 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты исследования ФВД свидетельствуют о том, что лица в разных группах были идентичны по вентилиации легких. Более низкие показатели спирограммы у мужчин и лиц в возрасте старше 60 лет были только среди лиц 3-й группы.

По данным пульсоксиметрического исследования умеренная артериальная гипоксемия была выявлена в среднем у 31,0 % пациентов. Несмотря на одинаковый средний уровень SpO₂ у этих лиц, имеются различия в силе взаимосвязи величины SpO₂ с функциональными показателями дыхательных путей. В группах: сила взаимосвязи возрастает при увеличении проявлений признаков ДСТ (рисунок 4).

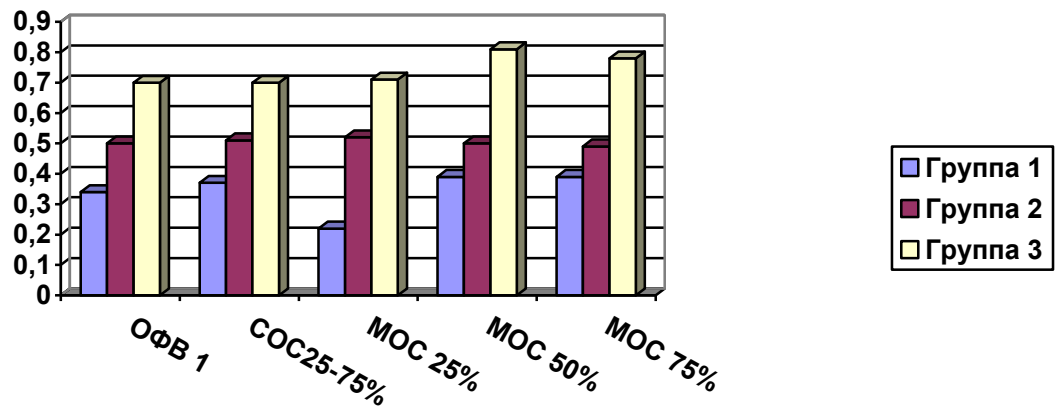


Рисунок 4. **Взаимосвязь величины SpO_2 с функциональными показателями дыхательных путей.**

По результатам СМАД было выявлено, что базовый уровень и суточная динамика АД у больных ХБОП не зависит от наличия признаков ДСТ и отражает систоло-диастолическую артериальную гипертензию у достаточно большого числа лиц (в среднем у 63,5 % обследованных). Наши данные согласуются с результатами, описанными в работе Е. Б. Клестер, где АГ диагностировалась у 54,0% больных с хронической бронхиальной обструкцией [60].

По данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ средние, максимальные и минимальные значения ЧСС в группах не различались. Циркадный индекс ЧСС был наименьшим в 3-й группе и составил 1,24 (1,23-1,38), 1,23 (1,20-1,30) и 1,21 (1,16-1,27) единиц в группах соответственно, $p=0,046$. Снижение этого показателя меньше значения 1,2 также чаще встречалось в 3-й группе (у 52,0 % человек), чем в 1-й (у 31,7 % лиц) и 2-й (у 39,0 % лиц) группах ($p=0,048$). Это расценивалось как наличие большей истощаемости адаптивных резервов сердечного ритма при наличии синдрома ДСТ.

В литературе [2, 166, 206, 225] имеются данные о снижении ВРС у лиц с БОС, что также наблюдается у $\frac{1}{4}$ части наших пациентов. Ряд исследователей обнаружили наличие повышенной симпатической активности при хронической бронхиальной обструкции [2, 26, 76, 91, 117, 166, 178, 203, 244, 257, 262]. Обследованные нами пациенты также характеризуются большей долей

низкочастотного компонента в спектре ВРС за счет преобладания волн очень низкой частоты, что расценивается как доминирующее воздействие гуморально-метаболического компонента в регуляции ритма сердца [5]. Это согласуется с работой Х. Х. Шугушева, где увеличение мощности в области очень низких связано со степенью тяжести БОС [147].

При анализе параметров ВРС в разное время суток группы не различались. Выявлено, что снижение ВРС (по значению параметра SDNN, меньшего 100 мс) наблюдалось у 16,5 % пациентов 1-й группы, 28,1 % лиц 2-й группы и 40,8 % лиц 3-й группы ($p=0,048$). Из них значительное снижение ВРС (SDNN меньше 50 мс) имелось у 1,3 % пациентов 1-й группы, 5,1 % лиц 2-й группы и 15,8 % лиц 3-й группы ($p=0,073$). Это высоко коррелирует со снижением циркадного индекса ЧСС у таких лиц (в 1-й группе $r=0,59$, $p=0,023$; во 2-й группе $r=0,63$, $p=0,022$; в 3-й группе $r=0,78$, $p=0,020$) и отражает низкие адаптивные резервы ритма сердца. Индекс вегетативного баланса (LF/HF) при этом в разные периоды суток в группах был одинаков.

Нарушения ритма сердца в виде наджелудочковых и/или желудочковых экстрасистол были в разных соотношениях зарегистрированы у всех обследованных пациентов с ХБОП. Подобные результаты были получены отечественными и зарубежными исследователями, изучавшими лиц с бронхиальной обструкцией [60, 143, 175]. В подтверждение ряда публикаций [95, 152] у лиц с синдромом ДСТ на фоне БОС чаще выявлялись различные нарушения ритма сердца в виде одиночных, частых, парных и групповых НЖЭС, а также ЖЭС одиночных и моно- и полиморфных, в том числе высоких градаций. Причем мы выяснили, что у лиц с синдромом ДСТ выше доля ЖЭС, исходящих из правого желудочка, чем у пациентов без ДСТ. Также нами было установлено, что только у лиц с синдромом ДСТ выявлена обратная взаимосвязь между величиной циркадного индекса ЧСС и количеством одиночных ЖЭС. Подобные взаимосвязи в 1-й и 2-й группах не выявлялись.

При синдроме ДСТ, как уже было исследовано ранее [25, 201], чаще выявляется нарушение процессов реполяризации желудочков. Наши данные

соответствуют этому утверждению: удлинение скорректированного QT > 450 мс и увеличение дисперсии интервала QT более 50 мс наблюдалось только у лиц 2-й и 3-й групп, а в 1-й не встречалось. Наше исследование выявило взаимосвязи между длиной интервала QT и частотой нарушений ритма сердца, а также показателями ВРС. Причем у обследованных лиц без ДСТ они максимальны в отношении параметров, отражающих гуморально-метаболические и симпатические влияния (VLF, LF), а у пациентов с синдромом ДСТ – с показателями парасимпатических воздействий (HF, RMSSD).

В нашей работе впервые произведена оценка такого аритмического предиктора как микроальтернация T-волны у лиц с бронхиальной обструкцией на фоне синдрома ДСТ. Было выявлено, что превышение максимальной амплитуды этого показателя в 3-й группе наблюдается достоверно чаще (в 40,0 % случаев), чем в 1-й группе (у 24,0 % лиц), $p=0,048$.

Такой предиктор внезапной сердечной смерти, как ППП, уже был описан в работе М. В. Гурижевой [26], где говорится о выявлении ППП у 6,9 % лиц с хронической бронхиальной обструкцией. Согласно нашим данным, превышение нормативных значений параметров (P_{total} и RMS_{20}), определяемое как наличие ППП, в 1-й группе отсутствовало, во 2-й группе наблюдалось у 25,0 % лиц, в 3-й группе – у 34,4 % пациентов. Кроме того, у лиц 3-й группы было установлено наличие достоверных корреляционных связей параметров ППП с числом НЖЭС, ЖЭС, а также с величиной микроальтернации T-волны. Сила этой взаимосвязи значительно возрастала при наличии прогностически неблагоприятных видов аритмий: частых и парных экстрасистол, причем эта связь была несколько большей в дневное время, чем ночью. Во 2-й группе таких зависимостей не было выявлено.

Изучение ППЖ у больных хроническим БОС уже имело место в работах М. В. Гурижевой, Х. Х. Шугушева [26, 147], где их наличие было отмечено порядка у 6,7 % с ХБОП. По нашим данным величины всех параметров ППЖ ($Tot\ QRSF$, $LAS\ 40$ и $RMS\ 40$) являлись наибольшими у пациентов с бронхиальной обструкцией при наличии маркёров ДСТ, а ППЖ диагностировались у 20,0 лиц 2-

й группы и 31,4 % обследованных 3-й группы, а в 1-й группе не встречались. Также нами была выявлена связь параметров ППЖ с выраженностью и числом маркёров ДСТ.

В исследовании Исаковой описана взаимосвязь ППЖ с желудочковыми НРС у лиц с соединительнотканной дисплазией сердца [48]. В своей работе мы тоже установили наличие связи ППЖ с желудочковой эктопической активностью, причем это касается не только левожелудочковых нарушений ритма сердца, но и экстрасистол из правого желудочка. Характер взаимосвязи параметров ППЖ с количеством ЖЭС из левого желудочка был зависим от их числа за сутки. Кроме того, у лиц с синдромом ДСТ выявлялась зависимость ППЖ от уровня насыщения крови кислородом. При снижении сатурации кислорода наблюдалось увеличение LAS 40 от 17,75 до 30,67 мс ($p=0,034$) и снижение RMS 40 от 84,50 до 29,67 мВ ($p=0,002$), что свидетельствует о большей аритмогенной готовности миокарда. Кроме того, со снижением уровня сатурации кислорода крови происходило ухудшение характеристик таких аритмических предикторов, как дисперсия интервала QT (удлинялась от 1,25 до 5,57 мс, $p=0,021$) и параметров ВРС (снижались SDNN от 141,5 (132,5-143,0) мс до 92,0 (90,5-98,0) мс, $p=0,048$, avNN – от 841,0 (840,5-853,0) до 694,0 (692,5-696,0) мс, $p=0,016$, SDANN – от 123,0 (121,0-124,5) до 83,0 (82,0-84,5) мс, $p=0,046$) и увеличивался индекс вагосимпатического баланса (от 2,78 до 6,05, $p=0,026$). Такие закономерности в 1-й группе не выявлялись.

В нашем исследовании был проведен анализ параметров реопневмограммы на предмет их различий в зависимости от признаков ДСТ. Мы пришли к выводу, что синдром сонных апноэ у лиц с ХБОП с наличием синдрома ДСТ не связан.

При эхокардиографическом исследовании основные показатели, характеризующие морфологию сердца, у обследованных пациентов были одинаковы. При оценке ремоделирования сердца по параметрам индексов ММЛЖ и относительной толщины миокарда ЛЖ (Roberto M. Lang, 2006) в группах были выявлены различия по типам ремоделирования ЛЖ. В 1-й группе у 70,0 % лиц выявлялась концентрическая гипертрофия ЛЖ ($p=0,024$), в 3-й же чаще (у 38,7 %

обследованных) встречалась нормальная геометрия сердца ($p=0,022$). Показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ, у обследованных лиц были одинаковы. При изучении диастолической функции ЛЖ было выявлено, что у 60,0 % лиц во всех группах она была не изменена. У 40,0 % обследованных были отмечены ее нарушения в виде псевдонормальных изменений. В ходе корреляционного анализа было установлено, что частота выявляемости предикторов ВСС не зависит от типа ремоделирования сердца.

В обследованных группах частота выявления предикторов ВСС была одинакова у мужчин и женщин, но зависела от возраста пациентов. Было установлено, что у обследованных лиц старше 60 лет наблюдается снижение циркадного индекса ЧСС. У пациентов с синдромом ДСТ выраженность этих изменений являлась наибольшей. Также было выявлено усиление аритмической активности миокарда с возрастом только у пациентов 2-й и 3-й групп. Причем у пациентов 3-й группы старше 60 лет сердечная деятельность подвергалась достоверно большему влиянию парасимпатической нервной системы, чем у лиц 1-й и 2-й групп. В частности, об этом свидетельствовало уменьшение величины индекса вегетативного баланса LF/HF, увеличение значений мощности высокочастотного компонента спектра ВРС (nHF), отражающих вклад волн высокой частоты в общую мощность. Было установлено, что только у лиц 3-й группы имеется взаимосвязь НРС с величиной мощности высоких частот в спектре ВРС. Выявленная нами парасимпатикотония как фактор НРС у лиц с ХБОП в сочетании с ДСТ не совпадает с данными Ю. В. Москвиной [75], И. А. Ратынской [108], которые связывают частоту НРС у лиц с недифференцированными формами ДСТ без БОС с симпатическим компонентом ВРС.

При изучении взаимосвязей уровней маркёров коллагенолиза (ММП-9, ТИМП-1, sVCAM-1) со всеми параметрами ХМ ЭКГ, эхокардиограммы и спирограммы были выявлены следующие закономерности. Значения ММП-9 в 3-й группе имели корреляционную зависимость средней выраженности со всеми параметрами спирограммы (r =от 0,57 до 0,60). В других группах взаимосвязь малой силы была

выявлена только с параметром МОС75% ($r_1=0,24$, $p=0,049$; $r_2=0,28$, $p=0,044$). У обследованных пациентов уровень ММП-9 коррелировал со значениями длины полости правого желудочка ($r_1=0,31$, $p=0,046$; $r_2=0,36$, $p=0,042$; $r_3=0,49$, $p=0,032$). Только в 3-й группе значения ТИМП-1 и sVCAM-1 были взаимосвязаны с толщиной стенки аорты ($r_{\text{ТИМП-1}}=0,30$, $p=0,046$, $r_{\text{VCAM-1}}=0,59$, $p=0,032$). Также были обнаружены корреляции параметра sVCAM-1 с величиной SDNN ($r_1=-0,23$, $p=0,049$; $r_2=-0,27$, $p=0,048$; $r_3=-0,43$, $p=0,036$), значениями средневзвешенной вариации ритмограммы ($r_1=-0,31$, $p=0,046$; $r_2=-0,32$, $p=0,038$; $r_3=-0,44$, $p=0,034$), величиной амплитуды Т-волны ($r_1=0,40$, $p=0,046$; $r_2=0,41$, $p=0,046$; $r_3=0,85$, $p=0,014$). При этом взаимосвязь с нарушениями ритма сердца была выявлена только в 3-й группе: между ММП-9 и числом одиночных ЖЭС ($r_3=0,30$, $p=0,046$).

Нами было установлено, что в 3-й группе у лиц с наличием микроальтернции Т-волны сила корреляционной зависимости уровней ММП-9, ТИМП-1 и sVCAM-1 с частотой ЖЭС, НЖЭС, уровнем циркадного индекса ЧСС, величиной дисперсии интервала QT была значительно больше (r =от 0,51 до 0,97), чем у пациентов этой группы без Т-микроальтернции. Кроме того, у этих лиц появлялась достоверная связь параметров ППЖ с величинами ММП-9 и ТИМП-1 (r =от 0,72 до 0,78). Подобные взаимосвязи в 1-й и 2-й группах не выявлялись.

Методом кластерного анализа была подтверждена связь эффекторов тканевого ремоделирования с процессами реполяризации миокарда. Наиболее тесными такие связи были между значениями микроальтернции Т-волны, дисперсии интервала QT, времени удлинения скорректированного интервала QT и уровнем ММП-9. Близость взаимодействия между вышеперечисленными параметрами в 3-й группе была в 4,6 раз выше, чем в 1-й и 2-й группах (Евклидово расстояние =3822 в 1-й группе, 3800 – во 2-й группе, 829 – в 3-й группе). Данные представлены на рисунке 5.

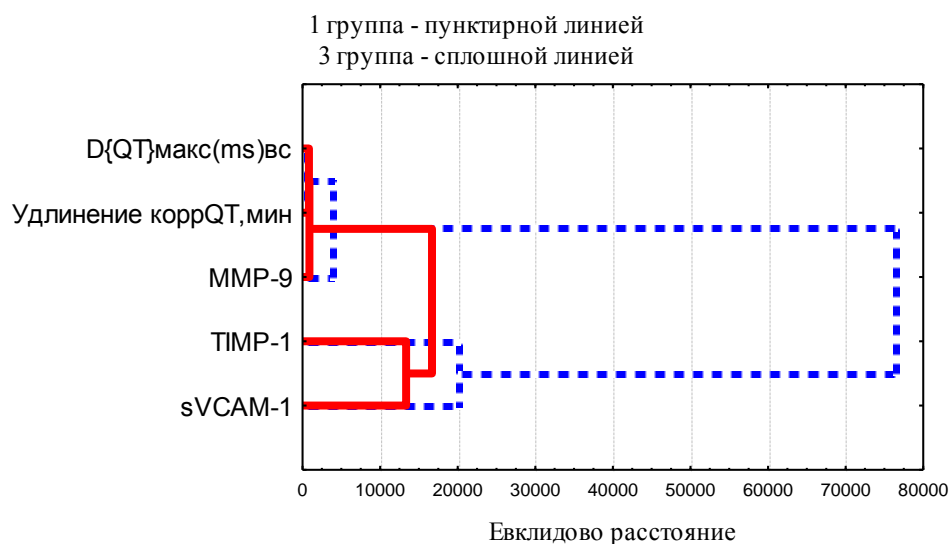
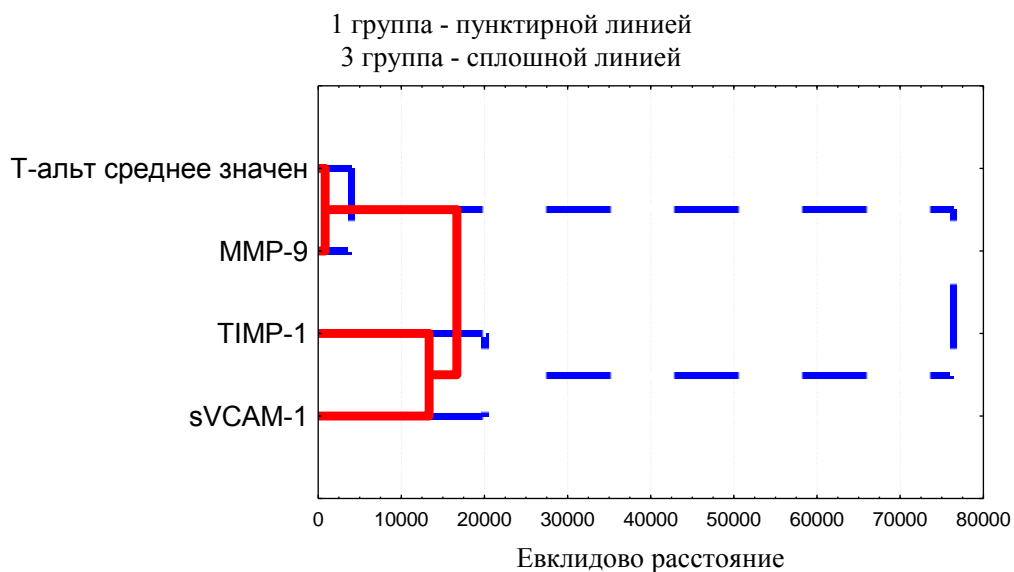


Рисунок 5. Дендрограммы связи микроальтернции Т-волны, дисперсии интервала QT, времени удлинения скорректированного интервала QT с эффекторами тканевого ремоделирования.

В то же время схема взаимодействия маркёров коллагенолиза с уровнем сатурации кислорода крови в группах является практически одинаковой (рисунок 6).

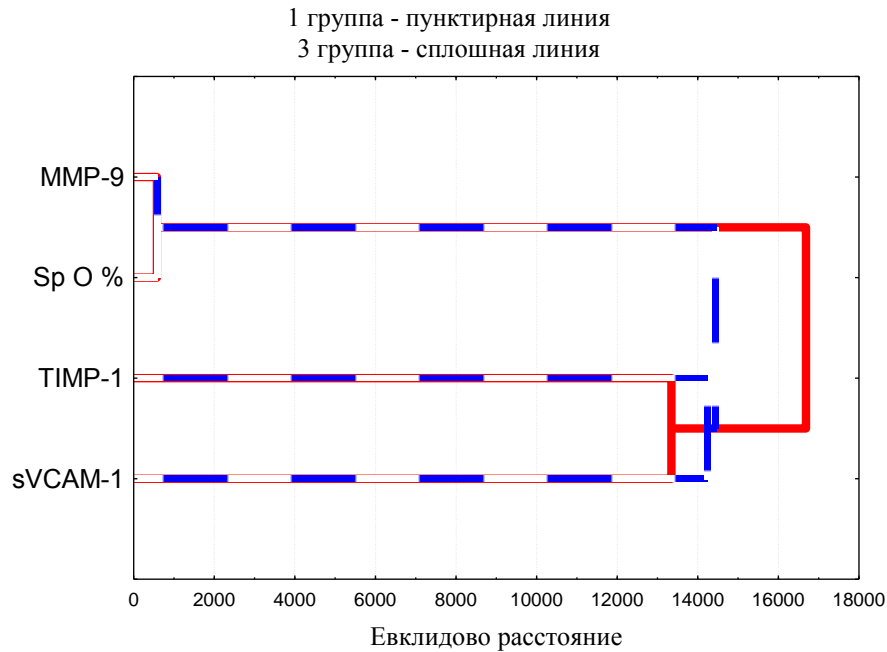


Рисунок 6. Дендрограмма связи уровня сатурации кислорода крови с маркёрами коллагенолиза.

Таким образом, использование маркёров коллагенолиза показало, что у больных ХБОП в сочетании с ДСТ наблюдается ремоделирование соединительнотканного матрикса дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Количественный анализ маркёров коллагенолиза выявил взаимосвязь ММП-9, ТИМП-1 и sVCAM-1 со структурно-функциональными параметрами дыхательной и сердечно-сосудистой систем при ДСТ. Наибольшие изменения наблюдали у лиц 3-й группы с синдромом ДСТ. В дыхательной системе ремоделирование соединительнотканного матрикса ведет к изменению параметров внешнего дыхания и опосредованно – к влияниям на сатурацию крови. В сердечно-сосудистой системе наибольшие сдвиги выявляются в ритмогенной функции сердца. Особенно тесная взаимосвязь у лиц с синдромом ДСТ выявляется между процессами ремоделирования, происходящими в межклеточном матриксе и процессами ионного восстановления кардиомиоцитов в заключительный период реполяризации. У пациентов ХБОП и синдромом ДСТ в 7 раз чаще встречается наджелудочковая экстрасистолия, в 5 раз чаще – желудочковые нарушения ритма

сердца. Методом многомерного кластерного анализа установлена тесная связь между показателями ритмогенной активности миокарда (величиной скорректированного интервала QT и его дисперсии, микроальтернативой T-волны, ППП и ППЖ) и эффекторами соединительнотканного ремоделирования. Сочетанные с этими процессами нарушения внешнего дыхания, ведущие к снижению сатурации кислорода крови, усугубляют аритмогенную готовность миокарда. Так, были выявлены взаимосвязи между параметрами ППП, показателями спирограммы и уровнем SpO₂: значения Ptotal находились в тесном взаимодействии с уровнем SpO₂, а значения RMS20 были связаны с комплексом параметров функции внешнего дыхания. При этом только в 3-й группе ППП коррелируют с числом желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол. Сила этой взаимосвязи значительно возрастала при наличии прогностически неблагоприятных видов аритмий. ППЖ были связаны с количеством ЖЭС из левого желудочка, сила связи была зависима от числа последних. Взаимосвязи ППЖ с суправентрикулярными НРС являлись статистически недостоверными.

Кроме того у лиц с ДСТ выявлялась зависимость ППЖ от уровня насыщения крови кислородом. При снижении сатурации кислорода наблюдалось увеличение LAS 40 от 17,75 до 30,67 мс ($p=0,034$) и снижение RMS 40 от 84,50 до 29,67 мВ ($p=0,002$), что свидетельствует о большей аритмогенной готовности миокарда. Со снижением уровня сатурации кислорода крови происходило ухудшение таких аритмических предикторов, как дисперсия интервала QT (удлинялась от 1,25 до 5,57 мс, $p=0,021$) и параметров ВРС (снижались SDNN от 141,5 (132,5-143,0) мс до 92,0 (90,5-98,0) мс, $p=0,048$, avNN – от 841,0 (840,5-853,0) до 694,0 (692,5-696,0) мс, $p=0,016$, SDANN – от 123,0 (121,0-124,5) до 83,0 (82,0-84,5) мс, $p=0,046$) и увеличивался индекс вагосимпатического баланса (от 2,78 до 6,05, $p=0,026$). Такие закономерности в 1-й группе не выявлялись.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с одинаковым стажем и степенью тяжести ХБОП при наличии и отсутствии синдрома ДСТ не различаются по характеристикам функции внешнего дыхания, уровню артериального давления, сатурации кислорода крови. При этом у больных ХБОП без признаков ДСТ эхографически чаще выявляется концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, а у лиц с синдромом ДСТ преобладает нормальная геометрия сердца.
2. У больных с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани достоверно чаще выявляется снижение циркадного индекса ЧСС и вариабельности ритма сердца.
3. У лиц с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ в 7 раз чаще встречается наджелудочковая экстрасистолия, в 5 раз чаще – желудочковые нарушения ритма сердца. Достоверно чаще выявляются такие предикторы внезапной сердечной смерти, как удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, микроальтернация Т-волны, у каждого третьего пациента выявляются поздние потенциалы предсердий и поздние потенциалы желудочков.
4. У пациентов с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ выявляется сочетание двух и более предикторов внезапной сердечной смерти в 51,3 % случаев. Выраженность предикторов внезапной сердечной смерти у лиц с синдромом ДСТ увеличивается при снижении уровня сатурации кислорода крови, но не зависит от типа ремоделирования сердца.
5. Частота встречаемости предикторов внезапной сердечной смерти и аритмическая активность сердца значительно увеличиваются у больных ХБОП с синдромом ДСТ старше 60 лет. Это коррелирует с усилением парасимпатических регулирующих влияний на сердечную деятельность и подтверждается данными анализа вариабельности сердечного ритма.

6. Уровни маркёров коллагенолиза (ММП-9, ТИМП-1) у больных с бронхообструктивной патологией с и без синдрома ДСТ статистически не различаются. Однако у больных с синдромом ДСТ выявляются их взаимосвязи с частотой желудочковой экстрасистолии; а при наличии микроальтернации Т-волны выявляются также взаимосвязи с величиной циркадного индекса ЧСС, дисперсии интервала QT, ППЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В деятельности участкового терапевта, пульмонолога рекомендуется:

1. Обследование пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на предмет наличия маркёров ДСТ в целях выявления состояний, связанных с риском развития внезапной сердечной смерти и выделение для особого наблюдения лиц с наличием синдрома ДСТ.

2. У пациентов с ХБОП в сочетании с синдромом ДСТ рекомендуется применение холтеровского мониторирования ЭКГ для выявления увеличенной дисперсии интервала QT, ППП, ППЖ, микроальтернации Т-волны, измененных параметров variability ритма сердца с целью ранней диагностики жизнеугрожающих нарушений ритма и истощения адаптивных резервов функциональной деятельности сердца.

3. Следует особое внимание уделять лицам пожилого возраста с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ как группе пациентов, наиболее уязвимой по риску развития ВСС.

Список сокращений

АД	Артериальное давление
АГ	Артериальная гипертензия
БА	Бронхиальная астма
БОС	Бронхообструктивный синдром
ВНС	Вегетативная нервная система
ВРС	Вариабельность ритма сердца
ВСС	Внезапная сердечная смерть
ВУП	Величина утреннего подъема АД
ДСТ	Дисплазия соединительной ткани
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДХЛЖ	Дополнительная хорда левого желудочка
ЖЭС	Желудочковые экстрасистолы
ЗСЛЖд	Диастолическая толщина задней стенки левого желудочка, мм
ЗСЛЖс	Систолическая толщина задней стенки левого желудочка, мм
ИАГ	Индекс апноэ/гипопноэ
ИВ	Индекс времени
ИИ	Индекс измерений
ИП	Индекс площади
ИММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ
КДО	Конечно-диастолический объем, мл
КДР	Конечно-диастолический размер, мм
КСО	Конечно-систолический объем, мл
КСР	Конечно-систолический размер, мм
ЛЖ	Левый желудочек

ЛП	Левое предсердие		
МЖПд	Диастолическая	толщина	межжелудочковой
	перегородки, мм		
МЖПс	Систолическая	толщина	межжелудочковой
	перегородки, мм		
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка		
ММП-9	Матриксная металлопротеиназа 9 типа		
МОС25%, МОС50%, МОС75%	Максимальная объемная скорость в момент выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ		
НЖЭС	Наджелудочковые экстрасистолы		
НИП	Нормированный индекс площади		
НРС	Нарушения ритма сердца		
ОФВ 1	Объем выдоха за первую секунду		
ПЖ	Правый желудочек		
ПМК	Пролапс митрального клапана		
ПОС	Пиковая объемная скорость выдоха		
ПП	Правое предсердие		
ППЖ	Поздние потенциалы желудочков		
ППП	Поздние потенциалы предсердий		
РПГ	Реопневмограмма		
САД	Систолическое артериальное давление		
СВВР	Средневзвешенная вариация ритмограммы		
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления		
СНС	Степень ночного снижения		
СОС25-75%	Средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% объема ФЖЕЛ		
СУП	Скорость утреннего подъема АД		
ТИМП-1	Тканевой ингибитор матриксных протеиназ 1 типа		
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких		

ХБОП	Хроническая бронхообструктивная патология
ХМ	Холтеровское мониторирование
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИ	Циркадный индекс
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма
АТ	Время ускорения потока крови
avNN	Среднее значение нормальных RR
Dipper	Нормальная СНС АД
D(QT)	Дисперсия интервала QT
DT	Время замедления потока крови мс
ЕТ	Время потока крови, мс
HF	Мощность спектра ВРС при частоте 0,15 - 0,40 Гц
IVRT	Время изоволюмического расслабления
LAS 40	Длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминального комплекса QRS
LF	Мощность спектра ВРС при частоте 0,04 - 0,15 Гц
LF/ HF	Индекс вегетативного баланса
nHF	Нормированная мощность спектра ВРС
Night-picker	Повышенное ночное АД с эпизодами его ночного подъема
Non-dipper	Недостаточная СНС АД
Over-dipper	Повышенная СНС АД
pNN50	Пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек., к общему количеству NN интервалов в записи, в %
Ptotal	Длительность фильтрованного зубца Р
QTc	QT скорректированный
RMS20	Среднеквадратичная амплитуда зубца Р за последние 20 мс

RMS40	Среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS
rMSSD	Квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами
SDANN	Стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 мин непрерывной записи
SDNN	Стандартное среднеквадратичное отклонение всех NN интервалов
SDNNidx	Среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи
SpO ₂	Сатурация кислорода крови
sVCAM-1	Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии
Tot QRSF	Продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения
VLF	Мощность спектра ВРС при частоте ниже 0,04 Гц
Δ	Прирост величины

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова, Э. Г. Дисперсия интервала QT при холтеровском мониторировании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / Э. Г. Акрамова // Клиническая медицина. — 2012. — Том 90. — № 1. — С. 25—28.
2. Акрамова, Э. Г. Особенности временных показателей variability ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких / Э. Г. Акрамова // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Том 93. — № 2. — С. 172—177.
3. Аксельрод, А. С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А. С. Аксельрод, П. Ш. Чомахидзе, А. Л. Сыркин; под ред. А. Л. Сыркина. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 192 с.
4. Алешина, Р. М. Хроническое легочное сердце при бронхолегочных заболеваниях: определение, механизмы патогенеза, возможности диагностики и лечения // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.— 2011. — № 3 — С. 33—34.
5. Баевский, Р. М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). Методические рекомендации / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // В помощь практическому врачу 2002. — 65 с.
6. Белялов Ф. И. Лабораторные нормы: Учебное пособие. — Иркутск, 2009. — 8 с.
7. Березин, А. Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования (обзор литературы) / А. Е. Березин // Украинский медицинский журнал. — 2011. — №1 (81) I/II. — С. 36—42.

8. Бокерия, Л. А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. С. Базарсадаева // *Анналы аритмологии*. — 2009. — № 4. — С. 41—49.
9. Большакова, Г. Б. Межтканевые взаимоотношения в развитии сердца — М.: Наука, 1991. — 88 с.
10. Бочков, Н. П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. — 288 с.
11. Бочкова, Д. Н. Значение подкожных узелков на голени в распознавании соединительнотканной патологии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. Н. Бочкова, В. П. Мазаев, В. А. Голыжников // *Кардиология*. — 1985. — № 8. — С. 61—63.
12. Влияние серетиды на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. В. Гурижева, В. М. Василенко, М. Ж. Атгаева, Х. Х. Шугушев // *Материалы научно-практической конференции : Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины*. — Нальчик, 2008. — С. 40—42.
13. Вуколов, Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL : учебное пособие / Э. А. Вуколов // — М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2004. — 464 с.
14. Вялых, Н. Ю. Использование кластерного анализа для оценки данных состояния сердечно-сосудистой системы / Н. Ю. Вялых, Н. П. Моисеенко // *Молодые ученые – здравоохранению Урала // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2010 года*. — Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, 2010. — С. 3—11.
15. Гавалов, С. М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С. М. Гавалов, В. В. Зеленская // *Педиатрия*. — 1999. — № 1. — С.49—52.
16. Гаврилова, Е. А. Изучение уровня серотонина у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной

- гипертензией. Проблемы совершенствования медицинской помощи населению города Ленинграда / Е. А. Гаврилова // Л., — 1988. — с. 94.
- 17.Гладких Н. Н., Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / Н. Н. Гладких, А. В. Ягода // Клиническая медицина. — 2004. — № 82 (7). — С. 30—33.
- 18.Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М. : Практика, 1999. — 459 с.
- 19.Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.
- 20.Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество, 2012. — 108 с.
- 21.Головской, Б. В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б. В. Головской, Л. В. Усольцева, Н. С. Орлова // Российский семейный врач. — 2000. — № 4. — С. 52—56.
- 22.Головской, Б. В., Ховаева Я. Б., Тарасов В. А. Система автоматизированного медицинского профилактического обследования (САМПО) // М. : Российское агентство по патентам и товарным знакам (Роспатент) ЭВМ № 2001611516. — 2001.
- 23.Головской, Б.В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста / Б. В. Головской, Л. В. Усольцева, Я. Б. Ховаева // Клиническая медицина. — 2002. — № 12. — С. 39—42.
- 24.Горбатенкова, С. В. Синдром дисплазии: соединительной ткани в практике врача-кардиолога / С. В. Горбатенкова, О. М. Драпкина, Н. Е. Кузнецов // Клиническая медицина. — 2003. — № 4. — С. 67—69.
- 25.Григорян, Я. С. Клинико-фенотипическая характеристика и нарушение длительности интервала QT у пациентов с малыми аномалиями сердца :

- дис. ...канд. мед. наук : 14.01.04 / Григорян Яна Самвеловна. — Ставрополь, 2011. — 145 с.
26. Гурижева, М. В. Динамика нарушений ритма и электрофизиологических показателей сердца при бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.06 / Гурижева Мадина Валериановна. — Ростов-на-Дону, 2009. — 24 с.
27. Гусев, С. В. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца : дис. ...канд. мед. наук : 03.00.13 / Гусев Сергей Викторович. — Ставрополь, 2005. — 107 с.
28. Давтян, К. У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Давтян Кристина Усиковна. — СПб, 2010. — 22 с.
29. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. — Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008. — Прил. 2. — № 7 (6). — 32 с.
30. Дисплазия соединительной ткани / Под ред. Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой. — СПб.: Элби, 2009. — 714 с.
31. Домницкая, Т. М. Аномально расположенные хорды / Т. М. Домницкая // М. : Медпрактика, 2007. — 95 с.
32. Домницкая, Т. М. Использование М-режима тканевого доплеровского исследования для оценки локальной диастолической функции левого желудочка у детей с аномально расположенными хордами сердца / Т. М. Домницкая, М. Н. Алехин, Б. А. Сидоренко и др. // Кардиология. — 2000. — № 5. — С. 39—45.
33. Домницкая, Т. М. Результаты патологоанатомического исследования аномально расположенных хорд левого желудочка сердца / Т. М.

- Домницкая, Б. А. Сидоренко, Д. Ю. Песков // Кардиология. — 1997. — № 10. — С. 45—48.
34. Дорофеев, А. Э. Особенности течения и профилактики хронических обструктивных заболеваний легких у больных с дисплазией соединительной ткани / А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Вып. 8, № 2. — С. 241 — 245.
35. Дорофеев, Г. Д. К вопросу о синдроме Элерса-Данлоса-Черногубова / Г. Д. Дорофеев, С. А. Пошехонов, С. М. Максимова // Педиатрия. — 1974. — № 3. — С. 88—89.
36. Доценко, Н. Я. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз / Н. Я. Доценко, Л. В. Герасименко, С. С. Боев и др. // Украинский ревматологический журнал. — 2012. — № 47 (1). — С. 19—23.
37. Дубровина, В. В. Некоторые механизмы атерогенеза, клинко-иммунологические показатели и их динамика в процессе лечения у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Дубровина Василина Викторовна. — Пермь, 2006. — 23 с.
38. Евтушенко, С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии : Руководство для врачей / С. К. Евтушенко, Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко — Донецк : Заславский, 2009. — 361 с.
39. Желев, В. Аномальное расположение хорд в сердце у членов одной семьи / В. Желев, И. Карнолски // Кардиология. — 1991. — № 1. — С. 105—106.
40. Задионченко, В. С. Состояние эндотелия и оксида азота при сердечной недостаточности / В. С. Задионченко, И. В. Погонченкова, О. И. Нестеренко и др. // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 1. — С. 80—87.
41. Задионченко, В. С. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинко-функциональные особенности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, И. В.

- Федорова, С. В. Павлов и др. // CardioSomatologica. — 2013. — № 1. — С. 31-38.
42. Земцовский, Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. — СПб. Ольга, 2007. — 80 с.
43. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, Е. Б. Лунева // Вестник аритмологии. — 2011. — № 63. — С. 61—65.
44. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. — СПб. : Политекст-Норд-Вест, 2000. — 115 с.
45. Иванов, Г. Г. Поздние потенциалы предсердий: электрокардиографическая основа, методы регистрации и клиническое значение / Г. Г. Иванов, А. У. Елеулов, В. Е. Дворников, Н. И. Моисеенко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия "Медицина". — 1998. — № 1. — С. 86—128.
46. Иванова, Д. А. Кардиоренальные взаимоотношения в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Иванова Дарья Александровна. — Волгоград, 2011. — 30 с.
47. Иванько, Е. О. Обнаружение низкоамплитудных составляющих в системе электрокардиографии высокого разрешения / Е. О. Иванько, Н. Г. Иванушкина, А. А. Иванушкин и др. // Электроника и связь : тематич. вып. «Проблемы электроники», ч.2. — 2008. — С. 57—60.
48. Исакова, Е. Ю. Поздние потенциалы желудочков как маркер проаритмогенной готовности у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Исакова Елена Юрьевна. — Тюмень, 2010. — 18 с.
49. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : Руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб. : ЭЛБИ, 2009. — 714 с.

- 50.Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 271 с.
- 51.Кадурина, Т. И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани / Т. И. Кадурина // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С.87 — 92.
- 52.Кадурина, Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88, № 5 (приложение). — С. 2—5.
- 53.Калмыкова, А. С. Малые сердечные аномалии и синдром вегетативной дисфункции у детей / А. М. Калмыкова, А. С. Ткачева, Н. В. Зарытовская // Педиатрия. — 2003. — № 2. — С. 9—11.
- 54.Кароли, Н. А. Респираторная фармакология Некоторые аспекты кардиоваскулярной безопасности тиотропия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15. — № 3.— С.
- 55.Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клиничко-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения : дис. ... д-ра мед. наук : спец / Кароли Нина Анатольевна. — М., 2007. — сколько с.
- 56.Карунас, А. С. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане / А. С. Карунас, А. Р. Измайлова, Ш. З. Загидуллин и др. // Мед. генетика. — 2004. — № 6. — С. 284—290.
- 57.Киримов, М. М. Особенности ремоделирования сердца при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / М. М. Киримов, А. М. Рябова // Пульмонология. — 2010. — № 6. — С. 78—82.
- 58.Китаева, Е. А. Хронобиологические особенности сердечного ритма и артериального давления у больных с кислотозависимыми заболеваниями в

- сочетании с артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Китаева Екатерина Андреевна. — Пермь, 2011. — 117 с.
59. Клеменов, А. В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. В. Клеменов // Клиническая медицина. — 2003. — № 10. — С. 47.
60. Клестер, Е. Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.43 / Клестер Елена Борисовна. — Барнаул, 2009. — 469 с.
61. Ключникова, М. А. Значение соединительнотканной дисплазии в развитии некоторых соматических заболеваний у детей : дис. ... канд. мед. наук : спец / Ключникова М А. — М., 2003. — 153 с.
62. Козлова, Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л. И. Козлова // Пульмонология. — 2001. — № 2. — С. 9—12.
63. Кондусова, Ю. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Кондусова Юлия Викторовна. — Воронеж, 2009. — 134 с.
64. Конюшевская А. А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А. А. Конюшевская, М. А. Франчук // Здоровье ребенка. — 2012. - № 7 (42). <http://www.mif-ua.com/archive/article/34950>
65. Корытников, К. И. Проплап митрального клапана и заболевания органов дыхания / К. И. Корытников // Клиническая медицина. — 1999. — № 4. — С. 15—18.
66. Котляров, А. А. Новый подход к лечению кардиальных нарушений у пациентов с вторичной легочной гипертензией / А. А. Котляров, С. А.

- Суроткина, Н. М. Селезнева, Е. Н. Ефремова // *Consilium medicum. CardioСоматика* — 2011. — №2. — С. .
67. Кузнецов, В. А. Значение добавочной хорды в левом желудочке при нарушениях ритма сердца / В. А. Кузнецов, О. С. Антонов, Т. П. Кожемякина и др. // *Вестник аритмологии*. — 1993. — № 1. — С. 61—64.
68. Кузьяев, А. И. Бронхоэктатическая болезнь и врожденная соединительнотканная дисплазия / А. И. Кузьяев, Г. М. Ласкин, Л. Г. Соболева // *Сборник резюме 11-го Национального конгресса по болезням органов дыхания*. — М., 2001. — С. 149.
69. Левин, Л. И. *Подростковая медицина* / Л. И. Левин. — СПб. : Спец. литература, 1999. — 731 с.
70. Лышова, О. В. Скрининговые методы в диагностике синдрома апноэ во сне / О. В. Лышова, С. В. Иванникова, С. В. Смольянинов // *ВГМА им. Н.Н.Бурденко, Воронеж*. — 2009. — с. 24.
71. Макаров, Л. М. *Холтеровское мониторирование* / Л. М. Макаров. — М. : Медпрактика-М, 2000. — сколько с.
72. Мартиросов, Э. Г. *Технологии и методы определения состава тела человека*. / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с.
73. Мартынов, А. И. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами / А. И. Мартынов, О. Б. Степура, О. Д. Остроумова // *Терапевтический архив*. — 1996. — № 2. — С. 40—43.
74. Мартынов, А. И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А. И. Мартынов, О. Б. Степура, А. Б. Шехтер и др. // *Терапевтический архив*. — 2000. — № 9. — С. 67—70.
75. Москвина, Ю. В. *Нарушения сердечного ритма у пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике врача-терапевта: диагностическая*

- тактика, прогноз : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.05 / Москвина Юлия Викторовна. — Омск, 2012. — 149 с.
76. Налетова, Е. Г. Вариабельность ритма сердца у пациентов ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / Е. Г. Налетова, Т. Д. Налетова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т.5. — № 6 (приложение). — С. 254.
77. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. Учебное пособие. — СПб : Речь, 2004. — 392 с.
78. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани : Российские национальные рекомендации; под ред. Э. В. Земцовского. — М, 2009. — 66 с.
79. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (Проект 2012 года) / Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков. — 157 с.
80. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [приняты Росс. Нац. Конгрессом Кардиологов 27 сент. 2013 г.], — СПб.: Изд—во, 2013. — с. Режим доступа:
81. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. — 2010. — № 5(26). — С. 131–133.
82. Нестеренко З.В. Преобразование структуры органов и тканей человека // Здоровье ребенка. — 2010. — № 4(25). — С. 136–139.
83. Нестеренко, З. В. Особенности клинического течения болезней органов дыхания у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Украинский медицинский альманах. — 2005. — № 5. — С. 111—117.

84. Нестеренко, З. В. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей / З. В. Нестеренко, Е. Ю. Нестеренко // Украинский пульмонологический журнал. — 2000. — № 2, доп. — С. 65.
85. Нестеренко, З. В. Феномен дисплазии соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Украинский медицинский альманах. — 2008. — № 4. — С. 105—109.
86. Нестерова, Е. А. Суточное мониторирование артериального давления — метод современный и показательный / Е. А. Нестерова // Медицинский вестник. — 2010. — № 8 (513). — С. 13.
87. Нечаева, Г. И. Адаптационные возможности системы мозгового кровообращения у больных бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Н. В. Овсянников, С. А. Зверев // Тезисы докладов XIII национального конгресса по болезням органов дыхания. — СПб., 2003. — С. 65.
88. Нечаева, Г. И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова, И. Ю. Калинина // Российский семейный врач. — 2009. — № 2 (8). — С. 47–54.
89. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев, И. В. Друк и др. // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 22—25.
90. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г. И. Нечаева, И. В. Викторова, И. В. Друк, М. В. Вершинина // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 116-120.
91. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. — Омск, Типография БЛАНКОМ, 2007. — 188 с.

92. Нечаева, Г. И. Кардиогемодинамические синдромы при дисплазии соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец / Нечаева Г. И. — Томск, 1994. — 37 с.
93. Нечаева, Г. И. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, В.М. Яковлев, И. В. Друк, О. В. Тихонова // Лечащий врач. — 2008. — № 06. — С.
94. Нечаева, Г. И. Применение венотонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, Е. А. Темникова, И. А. Викторова, С. В. Стражев и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2001. — № 1. — С. 25—28.
95. Никитин, А. В. Влияние триметазида на состояние кардиореспираторной системы у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / А. В. Никитин, Л. В. Васильева, Х. А. Булуева // Consilium medicum. — 2013. — № 5. — С.48—51.
96. Новак, В. Г. Клинико-морфологическая оценка изменений сердечно-сосудистой системы при дисплазии соединительной ткани в аспекте внезапной смерти : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.06 / Новак Владимир Геннадьевич. — Томск, 1997. — 16 с.
97. Новые методы электрокардиографии / С. В. Грачев, Г.Г. Иванов, А. Л. Сыркин. — М. : Техносфера, 2007. — С. 20—26.
98. Овчаренко, С. И. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких / С. И. Овчаренко // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 4. — С. 160—164.
99. Орлов, В. Н. Руководство по электрокардиографии. 3-е изд. М. : Медицинское информационное агентство, 2012. — 560 с.
100. Орлова, Н. А. Дисплазия соединительной ткани и структурно-функциональное состояние эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Орлова Наталья Анатольевна. — Уфа, 2008. — 167с.

101. Остроумова, О. Д. Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Остроумова Ольга Дмитриевна. — М. — 1995. — 24 с.
102. Пак, Л. С. Клиника и лечение больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Пак Людмила Соломоновна. — М., 2002. — 29 с.
103. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. — М. — Тверь — С-Пб., 2010. — 482 с.
104. Пелин, А. И. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани. Учебно-методическое пособие для врачей первичного звена / А. И. Пелин, Е. Г. Бутолин, Т. Е. Чернышева и др. // Ижевск. — 2013. — 94 с.
105. Перетолчина, Т. Ф. Пропалс митрального клапана и аномальные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани / Т. Ф. Перетолчина. — Екатеринбург : Изд—во, 2000. — 72 с.
106. Петров, В. С. Дисплазия соединительной ткани: клинико-инструментальные особенности и состояние вегетативного гомеостаза у лиц с аномально расположенной хордой в левом желудочке : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Петров В С. — Город, 2002. — 141 с.
107. Правила клинической практики в Российской Федерации : [приказ Мин-ва Здравоохран. Российской Федерации № 226 от 19 июня. 2003 г.]. — М. : изд—во, 2003. — Опубликовано в "Российской газете" от 10 июля 2003 г., № 135 (3249).
108. Радзевич, А. Э. Значение турбулентности сердечного ритма и альтернации Т-волны в диагностике электрической нестабильности миокарда / А. Э. Радзевич, В. В. Попов, М. Ю. Князева // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 93—99.
109. Ратынская, И. А. Эффективность терапии препаратом Мексикор у пациентов при вегетативно-сосудистой дисфункции с

- недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / И. А. Ратынская, И. С. Головина, С. Ф. Гюнтер // Архив внутренней медицины. — 2012. — № 6 (8). — С. 26—31.
110. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.
111. Рекомендации ВОЗ по пульсоксиметрии [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: http://vmede.ru/sys/files/content_attach/1394069119_rukovodstvo_voz_po_pulsoksimetrii.pdf.
112. Рогоза, А. Н. К вопросу о точности измерения артериального давления автоматическими приборами [Электронный ресурс] / А. Н. Рогоза // Функциональная диагностика. — 2003. — № 1. — Режим доступа: <http://www.jfd.ru/index.aspx?pg=20031>.
113. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков — М.: Издательский дом Видар-М, 2008. — 512 с.
114. Рыбас, А.В. Гено-фенотипические маркерные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Рыбас Анна Викторовна. — Астрахань, 2007. — 24 с.
115. Рябова, А. Ю. Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.43 / Рябова Анна Юрьевна. — СПб., 2008. — 194 с.
116. Рябыкина, Г. В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М. : Медпрактика-М, 2005. — 204 с.
117. Сасикова, М. М. Нарушения ритма сердца и электрическая нестабильность миокарда у больных хронической обструктивной

- болезнью легких : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Сасикова Мадина Мухамедовна. — Нальчик, 2004. — 155 с.
118. Серебрякова, В. И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец / Серебрякова В И. — СПб., 1998. — с. 42.
119. Серкова, В. К. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у больных с пролабированием митрального клапана / В. К. Серкова, Н. Ю. Осовская // Український кардіологічний журнал. — 2007. — № 4. — С. 77—80.
120. Синопальников, А. И. Нарушение сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / А. И. Синопальников, Л. И. Печатников, В. Г. Алексеев // Клиническая медицина. — 1987. — № 3. — С. 58—63.
121. Снежицкий, В. А. Веретенообразная желудочковая тахикардия у больной с множественными проявлениями дисплазии соединительной ткани сердца / В. А. Снежицкий, А. В. Раков, В. И. Зайцев, Г. А. Мадекина и др. // Вестник аритмологии. — 2008. — № ?? . — С. 70—72.
122. Соболев, В. А. Ремоделирование сердца при заболеваниях легких / В. А. Соболев, Б. В. Головской, М. Д. Берг, А. В. Соболев. — Пермь : ПГМА Минздрава России, 2004. — 102 с.
123. Сорокин, М. А. Дефекты клапанного и пристеночного эндокарда в аспекте внезапной смерти. В кн.: Дисплазия соединительной ткани. Материалы симпозиума / М. А. Сорокин, В. П. Конев // Омск, 2002. — С. 46—48.
124. Старшов, А. М. Функциональная диагностика. ЭКГ, реография, спирография / А. М. Старшов, И. В. Смирнов. — М. : Эксмо, 2008. — 224 с.
125. Степура, О. Б. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца / О. Б. Степура, О. Д.

- Остроумова, Л. С. Пак и др. // Кардиология. — 1997. — № 12. — С. 74—76.
126. Степура, О. Б. Клиническая значимость изучения вариабельности процессов реполяризации по данным электрокардиографии (по материалам XVII и XVIII конгрессов европейского общества кардиологов) / О. Б. Степура, О. Д. Остроумова, И. Т. Кудряченко, Н. Л. Ромин // Кардиология. — 1997. — № 7 — С. 73—76.
127. Сторожаков, Г. И. Пропалс митрального клапана / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина // Кардиология. — 1990. — № 12. — С. 88—93.
128. Сумароков, А. В. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани / А. В. Сумароков, Т. М. Домницкая, К. И. Овчаренко // Терапевтический архив. — 1998. — № 10. — С. 143—145.
129. Тихонова, О. В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Тихонова Ольга Владимировна. — Омск, 2006. — 22 с.
130. Трисветова, Е. Л. Пропалс митрального клапана / Е. Л. Трисветова, А. А. Бова // Кардиология. — 2002. — № 8. — С. 68—74.
131. Туев, А. В. Хронические бронхо-обструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. — Пермь : Пресстайм, 2008. — 184 с.
132. Усольцева, Л. В. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у практически здоровых лиц / Л. В. Усольцева, Я. Б. Ховаева, Н. В. Иванова // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах — М, 2000. — С. 306.
133. Усольцева, Л. В. Клинические особенности синдрома дисплазии соединительной ткани у практически здоровых лиц / Л. В. Усольцева //

- Материалы третьей международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». — М., 2002. — С. 399.
134. Усольцева, Л. В. Маркеры дисплазии соединительной ткани, их распространенность и варианты клинического проявления у лиц трудоспособного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Усольцева Лариса Валентиновна. — Пермь, 2002. — 172 с.
135. Усольцева, Л. В. Состояние функции внешнего дыхания у практически здоровых лиц с признаками дисплазии соединительной ткани / Л. В. Усольцева, Б. В. Головской // Материалы научной сессии ПГМА. — Пермь, 2002. — С. 172.
136. Фросин, С. А. Снижение электрической нестабильности миокарда у больных со стенокардией напряжения в сочетании с нарушениями ритма при использовании экстракорпоральной сердечной ударно-волновой терапии [Электронный ресурс] / С. А. Фросин, О. Н. Рагозин, Е. Ю. Исакова, А. В. Хабаров // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 3. Режим доступа: URL: [www.science-education.ru/103-6433/10\(18\)2013](http://www.science-education.ru/103-6433/10(18)2013).
137. Хасанова, С. И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Хасанова Светлана Игоревна. — СПб., 2010. — 22 с.
138. Ховаева, Я. Б. Клинические аспекты дисплазии соединительной ткани и состояние сердечно-сосудистой системы / Я. Б. Ховаева, Л. В. Усольцева, Б. В. Головской. — Пермь : ГОУ ВПО ПГМА Минздрава России, 2002. — 106 с.
139. Царегородцев, А. Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти / А. Г. Царегородцев // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — Вып. № 1. — Т. 24. — С. 34—39.
140. Чазова, И. Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты

- суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Системные гипертензии. — 2007. — № 9 (1). — С. .
141. Чичерина, Е. Н. Клинико–функциональные особенности состояния миокарда в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Чичерина Елена Николаевна. — Пермь, 2006. — 43 с.
142. Чучалин, А. Г. Принципы ведения пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких и сопутствующими кардиологическими заболеваниями / А. Г. Чучалин // Consilium medicum. — 2007. — Материалы симпозиума — С. 2—3.
143. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно–сосудистой системы / А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С. 58—65.
144. Шанова, О. В. Клинико-функциональные особенности кардиореспираторных нарушений у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шанова Оксана Владимировна. — Хабаровск, 2005. — 221с.
145. Шаров, В. Г. Ультраструктура клеток Пуркинье субэндокарда и ложных сухожилий левого желудочка сердца при внезапной коронарной смерти / В. Г. Шаров, А. В. Голокольников // Архив патологии. — 1987. — № 3. — С. 25—30.
146. Швецова, Е. В. Дифференцированная клинико-эхокардиографическая оценка структуры и функции митрального клапана при соединительнотканной дисплазии сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец / Швецова Е В. —М. : Омск. ГМА., 2002. — 25 с.
147. Шугушев, Х. Х. Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / Х. Х.

- Шугушев, М. В. Гурижева, В. М. Василенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 4. — С. 51—54.
148. Эверт, Л. С. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров / Л. С. Эверт, С. В. Бороздун, Е. И. Боброва, Е. С. Паничева и др. // Journal of Siberian Federal University. — 2009. — № 2. — С. 385—390.
149. Эффективны ли ингаляционные кортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких? / под ред. В. С. Моисеева // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16. — № 5. — С. 5—8.
150. Якименко, Н. И. Оценка кардио-респираторных взаимосвязей по временным характеристикам дыхательного и сердечного ритмов Тверь 2002 ВАК РФ 03.00.13, Физиология Содержание диссертации, кандидат биологических наук, Якименко, Наталья Ивановна.
151. Яковлев, В. М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаев. — Омск : ОГМА, 1994. — 217 с.
152. Яковлев, В. М. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В. М. Яковлев, Р. С. Карпов, Ю. Б. Белан. — Омск : ОГМА, 2001. — 160 с.
153. Яковлева, О. А. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии [Электронный ресурс] / О. А. Яковлева, А. О. Жамба, Ю. В. Мазур // Рациональная Фармакотерапия. — 2008. — № 1. — Режим доступа: <http://rpht.com.ua/article/73.html>.
154. Abdulla, A. K. Echocardiography and pathology of left ventricular "false tendons" / A. K. Abdulla, A. Frustaci, J. E. Martinez, R. A. Florio // Chest. — 1990. — Vol. 98. — № L. — P. 129—132.
155. Afroditi, K. Lung function indices for predicting mortality in COPD / K. Afroditi, D. S. Boutou, J. Rebecca et al. // Eur Respir J. — 2013. — № 42(3). — P. 616—625.

156. Akcay, M. Anterior mitral valve length is associated with ventricular tachycardia in patients with classical mitral valve prolapse: predictors of ventricular tachycardia in mitral valve prolapse / M. Akcay et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. — 2010. — Jun 10. [Epub ahead of print]
157. Akhtar, S. Immunolocalization of elastin, collagen type I κ and type III, fibronectin, and vitronectin in extracellular matrix components of normal and myxomatous mitral heart valve chordae tendinea / S. Akhtar, K. M. Meek, V. James // *Cardiovasc. Pathol.* — 1999. — Vol. 40. — № 8. — P. 203—211.
158. Anderson, W. J. Left ventricular hypertrophy in chronic obstructive pulmonary disease without hypoxaemia: the elephant in the room? / W. J. Anderson, B. J. Lipworth, S. Rekhraj, A. D. Struthers et al. // *Chest*. — 2012. — № . — P. .
159. Anthonisen, N. R. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / N. R. Anthonisen, E. C. Wright, J. E. Hodgkin // *Am Rev Respir Dis*. — 1986. — № 133. — P. 14—20.
160. Baker, P. B. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations / P. B. Baker, G. Bansal, H. Boudoulas et al. // *Hum. Pathology*. — 1998. — Vol. 19. — P. 507—512.
161. Balli, S. Evaluation of Cardiac Functions of Patients with Benign Joint Hypermobility Syndrome / S. Balli, M. Z. Aydın, V. Gerdan, I. Ece et al. // *Pediatr Cardiol*. — 2013. — Sep 8. — P. .
162. Barber, J. E. Myxomatous mitral valve circle. I: Mechanical properties / J. E. Barber, N. B. Ratliff, D. M. Cosgrove, P. B. Griffin et al. // *Year Valve Dis*. — 2001. — Vol. 10. — № 3. — P. 320—324.
163. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // *Eur Resp J*. — 2009. — № 33(5). P. 1165—1185.
164. Barr, R. G. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study / R. G. Barr, S. Mesia-Vela, JH. M.

- Austin, R. C. Basner et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2007. — № 176. — P. 1200—1207.
165. Barr, R. G. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling / R. G. Barr, D. A. Bluemke, F. S. Ahmed et al. // *N Engl J Med.* — 2010. — № 362. — P. 217—227.
166. Bédard, M. E. Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or β -agonist medications / M. E. Bédard, K. Marquis, P. Poirier, S. Provencher // *COPD.* — 2010. — № 7(6). — P. 391—397.
167. Beighton, P. Articular mobility in a African population / P. Beighton, L. Solomon, C. L. Soskolne // *Ann Rheum Dis.* — 1973. — № 32. — P. 413—418.
168. Beighton, P. Ehlers Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann et al. // *American Journal of Medical Genetics.* — 1998. — № 77(1). — P. 31—37.
169. Betensky, B. P. Sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy / B. P. Betensky, S. Dixit // *Indian Heart J.* 2014 January - February;66S1:S35-S45. doi: 10.1016/j.ihj.2013.12.047. Epub 2014 Jan 6.
170. Borghi-Silva A. Aerobic exercisettraining improves autonomic nervous control in patients with COPD / A. Borghi-Silva, Arena, R. V. Castello, R. P. Simões et al. // *Respir Med.* — 2009. — № 103(10). — P. 1503—1510.
171. Boudoulas, H. Mitral valve prolaps and the mitral valve prolaps syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms / H. Boudoulas, A. Kolibach, P. Baker et al. // *Amer. Heart J.* — 1989. — Vol. 118. — № 4. — P. 796—818.
172. Bouknight, D. P. Current management of mitral valve prolapse / D. P. Bouknight // *Am. Fam. Physician.* — 2000. — Vol. 61. — № 11. — P. 3343—3354.
173. Bravo, J. F. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobil ity Syndrome and Vascular Ehlers-

- Danlos Syndrome / J. F. Bravo, C. Wolff // *Arthritis & Rheumatism*. — 2006. — № 54 (2). — P. 515—523.
174. Breithardt, G. Standards for analysis of late ventricular potentials using signal averaged or high resolution electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and American College of Cardiology / G. Breithardt, M. E. Cain, N. El-Sherif et al. // *Eur. Heart J.* — 1991. — Vol. 12(4). — P. 473—480.
175. Buch, P. Reduced lung function and the risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling et al. // *Eur Respir J.* — 2003. — № 21. — P. 1012—1016.
176. Burnstock, G. Integration of factors controlling vascular tone: overview / G. Burnstock // *Anesthesiology*. — 1993. — № 79. — P. 1368—1380.
177. Camillo, C. A. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD / C. A. Camillo, F. Pitta, H. V. Possani et al. // *Lung*. — 2008. — №.186(6). — P. 393—401.
178. Carvalho, T. D. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease / T. D. Carvalho, C. M. Pastre, M. F. de Godoy et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. — 2011. — № 6. — P. 23—28.
179. Chailleux, E. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory / E. Chailleux, J. P. Laaban, D. Veale // *Chest*. — 2003. — № 123. — P. 1460—1466.
180. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales et al. // *J Chron Dis*. — 1987. — № 40. — P. 373-383.
181. Clarenbach, C. F. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and perspectives / C. F. Clarenbach, R. Thurnheer, M. Kohler // *Expert Rev Respir Med*. — 2012. — № 6. — P. 37-43.

182. Conti, PCR. Relationship between systemaic joint laxity, TMJ hypertranslation and intra-articular disorders / PCR. Conti, JES. Miranda, CRP. Araujo // *Cranio*. — 2000. — № 18. — P. 192—197.
183. De Marco, R. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults / R. De Marco, S. Accordini, A. Marcon et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2011. — № 183. — P. 891—897.
184. De Paepe, A. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe, R. B. Devereux, H. C. Deitz et al. // *American Journal of Medical Genetics*. — 1996. — № 62. — P.417—426.
185. Deodato, F. Predisposition for temporomandibular joint disorders: loose ligaments / F. Deodato, R. Trusendi, R. Giorgetti, M.U. Scalese // *Cranio*. — 2006. —№ 24(3). — P. 179—183.
186. Dias de Carvalho, C. Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease / T. Dias de Carvalho, C. Marcelo Pastre, R. Claudino Rossi et al. // 2011. — № 17(6). — P. 260—265.
187. Disse, S. Mapping of the first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16pll.2-p.l2.1 / S. Disse, E. Abergei, A. Derrebi et al. // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 65. — P. 1242—1251.
188. Du, J. A study of heart rate variability in asthma / J. Du, J. He, Y. Wang // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. — 2001. — № 24. — P. 744—745.
189. Durmowicz, A. G. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension / A. G. Durmowicz, K. R. Stenmark // *PediatrRev.* — 1999. — № 20. — P. 91—102.
190. Efficacy of multiparametric telemonitoring on respiratory outcomes in elderly people with COPD: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* — 2013. — Published online 2013, March 6. CCBJIKA!!
191. Eickhoff, P. Determinants of systemic vascular function in patients with stable COPD / P. Eickhoff, A. Valipour, D. Kiss et al // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2008. — № 178. — P. 1211—1218.

192. Erdem, A. A relationship between mitral valve prolapse and subtypes of supraventricular tachycardia / A. Erdem, O. C. Yontar, S. Öztürk // *J Interv Card Electrophysiol.* — 2012. — № 35 (3). — P. 243—246.
193. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure // *Monitoring J Hypertens.* — 2008. — № 26. — P. 505-1530.
194. Ewing, D. New method for assessing cardiac parasympathetic using 24-hour electrocardiogram / D. Ewing, J. Nelson, P. Travis // *Brit. Heart J.* — 1984. — № 52. — P. 396—402.
195. Fabbri, L. M. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease / L. M. Fabbri, M. Romagnoli, L. Richeldi, D. Olivieri // *Asthma.* — *Eur. Respir Monograph.* — 2003. — Vol. 8. — № 23. — P. 195—210.
196. Fuso, L. Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease / L. Fuso, R. A. Incalzi., R. Pistelli et al. // *Am J Med.* — 1995. — №. 98(3). — P. 272–277.
197. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. // *J Am Coll Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 1550–1558.
198. Gazit, Y. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome / Y. Gazit, M. Nahir, R. Grahame, G. Jacob // *Am J Med.* — 2003. — № 15. — P. 33—40.
199. Gestel, A. J. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. J. Gestel, M. Kohler, C. F. Clarenbach et al. // *Discov Med.* — 2012 — № 14 (79). — P. 359—368.
200. Goluchova, E. Ischemic heart disease with left ventricular aneurysm; the arrhythmogenesis and results of surgery / E. Goluchova, K. Shumakov, E. Kuznetcova et al. // *Europace.* — 2002. — Vol. (A). — P.69.
201. Grujic, M. Ventricular arrhythmias, ventricular late potentials and QT variability in patients with mitral valve prolapse / M. Grujic, B. Radojkovic, G. Milasinovic et al. // *Eur.Heart J.* — 1994. — Vol.15(Suppl). — P. 55.

202. Gudmundsson, G. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity / G. Gudmundsson, T. Gislason, E. Lindberg et al. // *Respir Res.* — 2006. — № 7. — P. 109.
203. Gunduz, H. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Gunduz, F. Talay, H. Arinc, S. Ozyildirim et al. // *Cardiol J.* — 2009. — № 16(6). — P. 553—559.
204. Gupta, J. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients / J. Gupta, A. Dube, V. Singh, R. C. Gupta // *Indian J Physiol Pharmacol.* — 2012. — № 56(4). — P. 330—336.
205. Hakim, A. *Oxford Handbook of Rheumatology* / A. Hakim, G. Clunie, I. Hag. — 2nd ed. — Oxford University Press, 2008. — 606 p.
206. Handa, R. The role of heart rate variability in assessing the evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Handa, L. Poanta, D. Rusu, A. Albu // *Rom J Intern Med.* — 2012. — № 50 (1). — P. 83—88.
207. Harris, K. F. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease / K. F. Harris, K. A. Matthews // *Psychosom Med.* — 2004. — № 66. — P. 153—164.
208. Heindl, S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / S. Heindl, M. Lehnert, C. P. Criée // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2001. — № 164. — P. 597—601.
209. Henry, M. T. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF / M. T. Henry, K. McMahon, A.J. Mackarel et al. // *Eur Respir J.* — 2002. — № 20. — P. 1220—1227.
210. Hirsch, C. Association between generalized joint hypermobility and signs and diagnoses of temporomandibular disorders / C. Hirsch, M.T. John, A. Stang // *Eur J Oral Sci.* — 2008. — № 116. — P. 525—230.
211. Hole, D. J. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley Prospective Population Study / D. J.

- Hole, G. C. Watt, G. Davey-Smith, C. L. Hart et al. // *BMJ*. — 1996. — № 313. — P. 711-715.
212. Inal Ince, D. Cardiac autonomic responses to exercise testing in patients with COPD / D. Inal Ince, S. Savci, H. Arikan, M. Sağlam // *Anadolu Kardiyol Derg.* — 2010. — № 10 (2). — P. 104—110.
213. Jensen, M. T. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers. The Copenhagen City Heart Study / M. T. Jensen, J. L. Marott, K. Allin B. Nordestgaard, G. B. Jensen // *Eur J Prev Cardiol.* — 2012. — № 19. — P. 102—108.
214. Kapella, M. C. Subjective fatigue, influencing variables, and consequences in chronic obstructive pulmonary disease / M. C. Kapella, J. L. Larson, M. K. Patel, M. K. Covey // *Nurs Res.* — 2006. — № 55(1). — P. 10—17.
215. Kautzer, J. QT interval dispersion and its clinical utility / J. Kautzer, M. Malic // *Pac. Clin. Electrophysiol.* — 1997. — Vol. 20. — № 10. — P. 2625—2640.
216. Kelly, J. L. Breathlessness and skeletal muscle weakness in patients undergoing lung health screening in primary care / J. L. Kelly, S. L. Elkin, J. Fluxman et al. // *COPD*. — 2013. — № 10. — P. 40—54.
217. Kishi, T. Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure / T. Kishi, Y. Hirooka // *Cardiol Res Pract.* — 2012. —
218. Kishi, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction / T. Kishi // *J Cardiol.* — 2012. — № 59. — P. 117—122.
219. Koegelenberg, C. F. Guideline for office spirometry in adults, 2012 / Koegelenberg CF1, Swart F, Irusen EM // *S Afr Med J.* — 2012. — № 103(1). — P. 52—62.
220. Kumar, P. D. Is mitral valve prolapse a manifestation of adolescent growth spurt? / P. D. Kumar // *Med. Hypotheses.* — 2000. — Vol. 54. — № 2 — P. 189—192.

221. Larsson, L. G. Hypermobility: Features and differential incidence between the sexes / L. G. Larsson, J. Baum, G. S. Mudholkar // *Arthritis Rheum.* — 1987. — № 30. — P. 1426–1430.
222. Libby, P. *Brawnwald's Heart Disease* / P. Libby, R. Bonow, D. Zipes // *A textbook of cardiovascular medicine.* – 8th ed. W.B. Saunders Company, 2008. — 2297 p.
223. Louis, M. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers / M. Louis, N. M. Punjabi // *J Appl Physiol.* — 2009. — № 106(5). — P. 1538–1544.
224. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman et al. // *Lancet.* — 2012. — № 380. — P. 2095–2128.
225. Lutfi, M. F. Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on short-term heart rate variability / M. F. Lutfi // *Lung India.* — 2012. — № 29(3). — P. 254–258.
226. Maclay, J. D. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease / J. D. Maclay, D. A. McAllister, W. MacNee // *Respirology.* — 2007. — № 12. — P. 634–641.
227. Makarov, L. M. Holter monitoring in the long QT syndrome of children and adolescents / L. M. Makarov, N. A. Belokon, M. I. Laan, Y. M. Belozerov et al. // *Cor Vasa.* — 1990. — № 32(6). — P. 474–483.
228. Malfait, F. The molecular basis of classic Ehlers-Danlos syndrome: A comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients / F. Malfait, P. Coucke, S. Symoens, B. Loeys et al. // *Hum Mutat.* — 2005. — 2528–37.37.
229. Mautino, G. Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of correlation with matrix metalloproteinase-9 by macrophages in asthma / G. Mautino, C. Henriquet, C. Gougat et al. // *Lab Invest.* – 1999. – № 79. – P. 39–47.

230. McDonnell, N. B. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes / N. B. McDonnell, B. L. Gorman, K. W. Mandel, S. H. Schurman et al. // *Am J Med Genet A*. — 2006. — Vol. 140(2). — P. 129—136.
231. Mienaltowski, M. J. Structure, physiology, and biochemistry of collagens / M. J. Mienaltowski, D. E. Birk // *Adv Exp Med Biol*. — 2014. — № 802. — P. 5—29.
232. Minet, C. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD / C. Minet, I. Vivodtzev, R. Tamisier, F. Arbib et al. // *Respir Physiolol Neurobiol*. — 2012. — Vol. 183. — P. 128—134.
233. Morgan, A. W. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue / A. W. Morgan, S. B. Pearson, S. Davies et al. // *Ann Rheum Dis*. — 2007. — № 66(10). — P. 1369—1373.
234. Muroski, M. E. Matrix metalloproteinase-9/gelatinase B is a putative therapeutic target of chronic obstructive pulmonary disease and multiple sclerosis / M. E. Muroski, M. D. Roycik, R. G. Newcomer // *Curr Pharm Biotechnol*. — 2008. - № 9(1). — P. 34—46.
235. Noguera, A. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / A. Noguera, X. Busquets, J. Sauleda et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 1998. — № 158. — P. 1664—1668.
236. O'Connor, C. M. Matrix metalloproteases and lung disease / C. M. O'Connor, M. X. FitzGerald // *Thorax*. — 1994. — № 49. — P. 602—609.
237. Onki, K. The site of mitral valve prolapse is a predictor of atrial fibrillation / K. Onki // *Am. J. Cardiol*. — 2001. — Vol. 88. — № 7. — P. 811—813.
238. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
239. Parks, W. C. Matrix metalloproteinases in repair / W. C. Parks // *Wound Repair Regen*. — 1999. — № 7. — P. 423—432.

240. Pekmezovic, Z. Holter monitoring in sleep apnea / Z. Pekmezovic, M. Konjevic // Вестник аритмологи . — 2009. — Приложение А. — С. 129.
241. Pellegrino, R. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco // Eur Respir J. — 2005. — № 26(5). — P. 948.
242. Rennie, K. L. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants / K. L. Rennie, H. Hemingway, M. Kumari et al. // Am J Epidemiol. — 2003. — №. 158. — P. 135—143.
243. Sakaki, K. Time-domain T-wave alternans measured from Holter electrocardiograms predicts cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction: A prospective study / K. Sakaki, T. Ikeda, Y. Miwa et al. // Heart Rhythm. — 2009. — № 6. — P. 332—337.
244. Scalvini, S. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with COPD / S. Scalvini, R. Porta, E. Zanelli // Eur Respir J. — 1999. — № 13. — P. 119—124.
245. Schmidt, G. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel et al. // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1390—1396.
246. Schnohr, P. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study / P. Schnohr, P. Lange, H. Scharling, J. S. Jensen et al. // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. — 2006. — № 13(2). — P. 173—179.
247. Schols, A. M. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, J. Slangen, L. Volovics et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 1998. — № 157. — P. 1791—1797.
248. Sheikhzadeh, S. A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome / S. Sheikhzadeh, M. L. Kusch, M. Rybczynski et al. // QJM. — 2012. — № 105(6). — P. 527—535.

249. Shrikrishna, D. Chronic obstructive pulmonary disease: consequences beyond the lung / D. Shrikrishna, N. S. Hopkinson // *Clin Med.* — 2012. — № 12. — P. 71—74.
250. Shusterman, V. Detecting instabilities of cardiac rhythm / V. Shusterman, B. Aysin, G. B. Ermentrout, B. London et al. // *J. Electrocardiol.* — 2003. — № 36. — P. 219—226.
251. Silbiger, J. J. Left ventricular false tendons: anatomic, echocardiographic, and pathophysiologic insights / J. J. Silbiger // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2013. — № 26 (6). — P. 582—588.
252. Simon-Tuval, T. Determinants of elevated healthcare utilization in patients with COPD / T. Simon-Tuval, S. M. Scharf, N. Maimon et al. // *Respir Res.* — 2011. — [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232087>].
253. Simpson, M. B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction / M. B. Simpson // *Circulation.* — 1991. — № 64. — P. 235—242.
254. Sode, B. F. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals / B. F. Sode, M. Dahl, B. G. Nordestgaard // *Eur Heart J.* — 2011. — № 32 (19). — P. 2365.
255. Sorlie, P. D. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study / P. D. Sorlie, W. B. Kannel, G. O'Connor // *Am Rev Respir Dis.* — 1989. — № 140. — P. 379—384.
256. Soyucen, E. Benign joint hypermobility syndrome: a cause of childhood asthma? / E. Soyucen, F. Esen // *Med Hypotheses.* — 2010. — № 74(5). — P. 823—824.
257. Stein, P. K. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study / P. K. Stein, D. Sanghavi, P. P. Domitrovich et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* — 2008. — № 19. — 1037—1042.

258. Strohl, K. P. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement / K. P. Strohl, D. B. Brown, N. Collop // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2013. — № 187 (11). — P. 1259—1266.
259. Truelsen, T. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study / T. Truelsen, E. Prescott, P. Lange // *Int J Epidemiol.* — 2001. — № 30. — P. 145—151.
260. Tsai, Y. S. The influence of physical activity level on heart rate variability among asthmatic adults / Y. S. Tsai // *J Clin Nurs.* — 2011. — № 20 (1-2). — P. 111—118.
261. Turker, Y. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse / Y. Turker, M. Ozaydin, G. Acar et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* — 2010. — № 26(2). — P.139—145.
262. Van Gestel, A. J. Sympathetic overactivity and cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. J. Van Gestel, M. Kohler, C. F. Clarenbach // *Discov Med.* — 2012. — № 14(79). — P. 359—368.
263. Van Gestel, A. JR. Cardiac autonomic function and cardiovascular response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. JR. Van Gestel, M. Kohler, J. Steier et al. // *COPD.* — 2010. — № 9(2). — P. 160—165.
264. Vitacca, M. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomized clinical trial / M. Vitacca, L. Bianchi, A. Guerra, C. Fracchia // *Eur Respir J.* — 2009. — № 33(2). — P. 411—418.
265. Ward, H. Validation of lung function prediction equations from patient survival data / H. Ward, B. Cooper, M. R. Miller // *Eur Respir J.* — 2012. — № 39. — P. 1181—1187.
266. Zhang, J. The importance of cardiovascular disease for mortality in patients with COPD: a prognostic cohort study / J. Zhang, F. H. Rutten, M. J. Cramer et al. // *Fam Pract.* — 2011. — № 28 (5). — P. 474—481.