

В.С. НИКИФОРОВ¹, д.м.н., профессор, Ю.В. НИКИЩЕНКОВА²¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург² Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И КЛАПАНОВ СЕРДЦА

У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Целью данной работы было изучение структурно-функциональных изменений миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста. Обследовано 128 лиц с ишемической болезнью сердца $82,4 \pm 10,6$ года (от 65 до 90 лет), которые, в соответствии с классификацией ВОЗ, были разделены на две возрастные группы: 1-я – лица пожилого возраста – от 65 до 74 лет (32%), 2-я – лица старческого возраста – от 75 до 90 лет (68%). Всем обследуемым выполнялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиография, эхокардиография с тканевой доплерографией, оценка глобальной продольной деформации с помощью методики 2D-speckle-tracking, коронароангиография. У больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста выявлены структурно-функциональные изменения миокарда, связанные с возрастом, многососудистым поражением коронарных артерий, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также сопутствующей патологией (артериальная гипертензия). При этом у лиц старше 75 лет отмечается прогрессирование коронарной патологии, систолической и диастолической дисфункции, кальциноза аортального клапана, комбинированных пороков аортального и митрального клапанов, а также увеличение числа лиц с гипертрофией левого желудочка. Показана информативность эхокардиографической оценки глобальной продольной деформации миокарда для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарная патология, пожилой и старческий возраст, дисфункция левого желудочка, эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда.

V.S. NIKIFOROV¹, MD, Prof., Yu.V. NIKISHCHENKOVA²¹ Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg² War Veterans Hospital, St.Petersburg

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM AND HEART VALVES IN PATIENTS of advanced and senile age with CORONARY PATHOLOGY

This paper was aimed at studying the structural and functional changes in the myocardium and heart valves in patients of advanced and senile age with coronary pathology. 128 patients with coronary heart disease were examined; the average age was 82.4 ± 10.6 years (from 65 to 90 years old). According to the WHO classification, the patients were divided into two age groups: 1st – elderly people – from 65 to 74 years (32%), 2nd – senile people – from 75 to 90 years (68%). All subjects underwent anamnesis, physical examination, electrocardiography, echocardiography with tissue dopplerography, assessment of global longitudinal strain using a 2D-speckle-tracking technique, coronarangiography. Patients of elderly and senile age with coronary pathology have age-associated structural and functional myocardial changes, multivessel lesions in the coronary arteries, history of previous myocardial infarction, as well as concomitant pathology (arterial hypertension). The patients older than 75 years have a progression of coronary pathology, systolic and diastolic dysfunction, aortic valve calcification, combined aortic and mitral valve defects, also the number of people with left ventricular hypertrophy is increasing. The number of people with left ventricular hypertrophy is increasing. The study showed informative value of echocardiographic evaluation of global longitudinal myocardial strain to identify the subclinical systolic dysfunction of the myocardium in patients of elderly and senile age with coronary pathology.

Keywords: ischemic heart disease, coronary pathology, advanced and senile age, left ventricular dysfunction, echocardiography, global longitudinal myocardial strain.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее годы отмечается рост продолжительности жизни населения большинства развитых стран, при этом ожидается, что число лиц старше 65 лет увеличится с 2010 по 2050 г. в два раза [1]. Возраст является одним из ключевых факторов сердечно-сосудистого риска, что обуславливает рост числа кардиологических заболеваний, включая коронарную патологию, на фоне старения

населения [2]. Расширяются современные возможности интервенционных вмешательств и операций хирургической реваскуляризации у лиц старших возрастных групп, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [3–5]. Вышесказанное диктует необходимость изучения структурно-функциональных изменений миокарда, что может быть полезно как для стратификации риска периоперационных кардиологических осложнений, так и выбора лечебной тактики.

Целью данной работы было изучение структурно-функциональных изменений миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 128 пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца, которые поступили в кардиологический стационар для выполнения интервенционной реваскуляризации коронарных артерий.

Средний возраст обследуемых составил $82,4 \pm 10,6$ года (от 65 до 90 лет), из них 79 женщин (61,7%) и 49 (38,3%) мужчин. В соответствии с классификацией ВОЗ пациенты были разделены на две возрастные группы: 1-я – лица пожилого возраста – от 65 до 74 лет (41 человек, 32%), 2-я – лица старческого возраста – от 75 до 90 лет (87 человек, 68%).

Клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в *таблице 1*.

Среди обследованных пациентов 71% страдал стенокардией III–IV функционального класса, у 63% имел место в анамнезе постинфарктный кардиосклероз. Сопутствующая патология была наиболее часто представлена артериальной гипертензией (92,3%), сахарным диабетом 2-го типа (55,3%), заболеваниями почек (22,2%), хроническими обструктивными заболеваниями легких (20,7%). Атеросклероз множественной локализации был выявлен у 37,4% пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отмечались у 27 пациентов (21%). Общая длительность анамнеза ИБС составила $18,8 \pm 17,7$ года, курение как фактор риска больше отмечалось в 1-й группе пациентов (от 65 до 74 лет).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатели	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
Средний возраст	72,9 ± 1,8		84,04 ± 2,6	
Длительность ИБС	15,4 ± 1,6		17,6 ± 2,8	
Стенокардия III–IV ФК	22	53,6%	69	79,3%
Инфаркт миокарда в анамнезе	14	34%	67	77%
Артериальная гипертензия	38	92,6%	80	91,9%
Сахарный диабет 2-го типа	19	46,3%	52	59,8%
Хроническая обструктивная болезнь легких	10	24,3,0%	16	18,4%
Заболевания почек	9	21,9%	19	21,8%
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7	17,0%	20	22,9%
Атеросклероз множественной локализации	13	31,7%	35	40,2%
Курение	22	53,6%	15	17,2%

Как видно из *таблицы 1*, вторая группа характеризовалась большим числом пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, а также более высоким процентом лиц с сопутствующей патологией и наличием поражений в других сосудистых бассейнах.

Основными критериями исключения из исследования были наличие острого коронарного синдрома в течение предшествующего месяца, тяжелое нарушение глобальной сократимости (фракция выброса левого желудочка менее 35%), наличие в анамнезе нескольких инфарктов миокарда и операции аортокоронарного шунтирования, полная блокада левой ножки пучка Гиса, тяжелые нарушения ритма.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ), коронароангиографию.

Стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии с современными рекомендациями [6] на ультразвуковой системе Toshiba Artida (Япония) с использованием датчика 3,5 МГц. Оценивалась толщина стенок миокарда левого желудочка (ЛЖ), глобальная и локальная систолическая функция ЛЖ, структурно-функциональное состояние клапанного аппарата сердца – наличие или отсутствие порока, тяжесть порока, выраженность склеродегенеративных изменений. Расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) производился по методу дисков (Simpson). Локальная сократимость оценивалась по 16-сегментарному делению ЛЖ, рекомендованному ASE. Кроме того, рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) миокарда ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по митральному кровотоку в импульсно-волновом доплеровском режиме в апикальной 4-камерной позиции, а также использовались показатели тканевой доплерографии. Оценка глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда производилась с помощью методики 2D-speckle-tracking в 3 апикальных позициях (2, 3 и 4-камерной), расчет показателей деформации миокарда производился с помощью программного обеспечения WMT (Wall Motion Tracking). Всем пациентам была выполнена коронароангиография на аппарате Siemens AXIOM Sensis XP VC03D в условиях рентгенохирургического отделения, производилась оценка риска реваскуляризации по шкале SYNTAX Score.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным коронароангиографии большинство пациентов (65,6%) имели гемодинамически значимые стенозы в двух и более коронарных артериях (многососудистое поражение). Наиболее часто встречались окклюзия правой коронарной артерии (21%) и стеноз передней нисходящей артерии (19,6%); трехсосудистое поражение, включая ствол левой коронарной артерии, выявлено у 14 пациентов (10,9%), однако по шкале SYNTAX Score у этих пациентов средний балл составил 21, что соответствует показателю низкого риска реваскуляризации.

Как видно из *таблицы 2*, в группе пациентов старческого возраста отмечается прогрессирующее коронарной патологии: увеличение числа лиц с многососудистым

Таблица 2. Характеристика поражения коронарных артерий

Показатели	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
	Число	Процент	Число	Процент
В среднем пораженных сосудов на одного пациента	2,2		2,6	
Без значимых стенозов (менее 75%)	9	21,9%	10	11,5%
Однососудистое поражение	11	26,8%	14	16,0%
Многососудистое поражение	21	51,2%	63	72,5%
Кальциноз коронарных артерий	11	26,8%	47	54%

поражением, увеличение количества пораженных артерий в среднем на одного пациента, прогрессирование кальциноза коронарных артерий.

Наблюдаемое в обследуемых группах увеличение с возрастом многососудистого поражения коронарных артерий, по-видимому, связано с большей частотой перенесенного инфаркта миокарда и стенокардии напряжения высоких функциональных классов во второй группе. В то же время полученные нами данные о более выраженной кальцификации коронарных артерий у лиц старше 75 лет соответствуют литературным данным [7].

Подтверждением многососудистого поражения коронарных артерий было увеличение индекса нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ во второй группе (табл. 3). Более выраженные отклонения от нормальных значений размеров и объемов левого желудочка, а также показателей диастолической функции по ЭхоКГ наблюдались у обследуемых лиц старше 75 лет. Фракция выброса левого желудочка имела тенденцию к снижению во второй группе. В то же время глобальная продольная деформация была значимо хуже у лиц старше 75 лет. Результаты ЭхоКГ, с одной стороны, отражают возрастную динамику систолической и диастолической функции [6]. С другой стороны, они могут свидетельствовать о большей чувствительности в выявлении систолической дисфункции миокарда по сравнению с анализом фракции выброса, методики оценки продольной деформации с помощью 2D-speckle-tracking [8]. Объяснением этому может быть то, что продольное укорочение волокон ЛЖ происходит преимущественно за счет субэндокардиальных слоев миокарда [9], в первую очередь подверженных различным патологическим воздействиям (ишемии, нагрузке давлением и т.д.) [10].

В обеих группах преобладала концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), в первой группе она составила 76,0%, во второй – 72,4%. Данный факт отражает широкую распространенность в обследуемых группах артериальной гипертензии. Кроме того, в обеих группах встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – в 24,0 и 2,3% соответственно. При этом эксцентрическая ГЛЖ выявлена только в группе лиц старше 75 лет – в 25,3% случаев, что может быть связано с прогрессирующим дисфункции миокарда [11].

При эхокардиографической оценке клапанов сердца отмечено, что изолированный аортальный стеноз значительно чаще регистрировался у лиц с коронарной патологией старше 75 лет (36,7%), в то время как среди пациентов 65–74 лет изолированный аортальный стеноз регистрировался в 21,9% случаев (табл. 4).

При анализе соотношения изолированных клапанных пороков у лиц с коронарной патологией отмечена сходная структура в обеих возрастных группах: чаще всего встречались аортальный стеноз и митральная недостаточность, реже – аортальная недостаточность и митральный стеноз. Полученные нами результаты сопоставимы с популяционными данными крупного исследования «Euro Heart Survey on valvular heart diseases», которое было проведено в 92 центрах из 25 европейских стран и включало 5 001 пациента [12, 13]. В этом исследовании распространенность аортального стеноза составила 33,9%; недостаточности митрального клапана – 24,8%, недостаточности аортально-го клапана – 10,4%, митрального стеноза – 9,5% [12].

Таблица 3. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных коронарной патологией старших возрастных групп

Показатель	1-я группа (n = 41) 65–74 года	2-я группа (n = 87) старше 75 лет
МЖПд, мм	10,1 ± 2,1	11,5 ± 1,4
ЗСд, мм	9,0 ± 1,1	11,6 ± 1,2
КДР ЛЖ, мм	43,0 ± 0,4	45,1 ± 0,5*
КСР ЛЖ, мм	28,6 ± 0,4	30,1 ± 0,2*
КДО ЛЖ, мл	88,0 ± 6,2	100,5 ± 7,4*
КСО ЛЖ, мл	38,1 ± 4,3	50,0 ± 5,2*
ИОЛП, мл/м ²	31,0 ± 2,4	33,0 ± 2,6
ОТС	0,42 ± 0,05	0,52 ± 0,08
ИММ ЛЖ, г/м ²	103,0 ± 5,6	113,7 ± 6,3*
КРЛЖ, абс. (%)	10 (24,0)	2 (2,3)
КГЛЖ, абс. (%)	31 (76,0)	63 (72,4)
ЭГЛЖ, абс. (%)	-	22 (25,3)
ФВ, %	51,8 ± 3,3	48,8 ± 2,1
ИНЛС	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
ГПД	11,1 ± 2,1	9,2 ± 1,7*
Е/А, отн. ед.	1,26 ± 0,01	0,85 ± 0,04*
Е/е' лат. ФКМК, отн. ед.	8,1 ± 0,1	8,4 ± 0,1*

Примечание: МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСд – толщина задней стенки в диастолу; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ; КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОТС – относительная толщина стенки; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса ЛЖ; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ГПД – глобальная продольная деформация; Е/А – соотношение пиков диастолических скоростей трансмитрального кровотока; Е/е' лат. ФКМК – соотношение раннедиастолических скоростей трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, * – p<0,05.

Обращает на себя внимание в обследуемых нами группах увеличение с возрастом числа лиц с комбинированным поражением аортального и митрального клапанов. Распределение комбинированных пороков в первой и второй группах составило соответственно 4,9 и 10,3%.

При анализе этиологических причин выявленной нами клапанной патологии установлено, что в обследуемых группах преобладали склеродегенеративные изменения клапанов – у 87 пациентов (68%). Полученные данные соответствуют современным представлениям о том, что в настоящее время на первом месте среди всех причин приобретенных клапанных пороков находятся склеродегенеративные изменения [14].

В уже упомянутом исследовании «Euro Heart Survey on valvular heart diseases» склеродегенеративные изменения были ведущей причиной аортального стеноза (81,9%), аортальной недостаточности (50,3%) и митральной недостаточности (61,2%). Исключение составили лица с митральным стенозом, у которых основным этиологическим фактором был ревматизм (85,4) [12].

По нашим данным, ревматическая болезнь сердца в анамнезе у лиц старших возрастных групп с коронарной патологией встречалась всего у 36 пациентов (28%), причем удельный вес этой этиологии с возрастом уменьшался (с 36,6 до 24,13%). Отмечено увеличение распространенности этой этиологии у лиц старше 75 лет (от 56% в первой группе, до 73,56% во второй группе), что также соответствует данным литературы (табл. 5) [15].

У большинства пациентов в обеих группах при ЭхоКГ выявлен кальциноз аортального клапана (66% – в первой группе и 80% – во второй группе). В последние годы этой патологии уделяется особое внимание, что обусловлено не только негативным влиянием прогрессирующего кальциноза на гемодинамические характеристики клапана. В ряде исследований показано, что кальциноз аортального клапана связан с сердечно-сосудистым риском, наличием сахарного диабета и системного атеросклероза [15–18]. В этой связи обсуждается общность патогенетических механизмов кальциноза аортального клапана с атеросклерозом сосудов [19, 20].

Среди остальных причин клапанных пороков у лиц старших возрастных групп с коронарной патологией в обследуемых группах нами были отмечены следующие: первичный инфекционный эндокардит (ИЭ) – у 2 пациентов (1,6%), вторичный ИЭ, связанный с миксоматозными изменениями митрального клапана, – у 1 пациента (0,8%). Кроме того, у 1 пациента (1,6%) был выявлен врожденный порок сердца – двухстворчатый аортальный клапан. Указанные данные также сопоставимы с популяционными исследованиями [12] и свидетельствуют о необходимости внимательного обследования лиц старших возрастных групп на предмет клапанной патологии более редкой этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у больных коронарной патологией пожилого и

Таблица 4. Клапанные пороки сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп

	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
	n	%	n	%
Аортальный стеноз	9	21,9	32	36,7
Аортальная недостаточность	8	19,5	14	16,2
Сочетанный аортальный порок (стеноз + недостаточность)	6	14,6	10	11,5
Митральный стеноз	4	9,8	1	1,1
Митральная недостаточность	9	21,9	15	17,2
Сочетанный митральный порок (стеноз + недостаточность)	3	7,3	6	6,9
Комбинированные пороки (аортального и митрального клапанов)	2	4,9	9	10,3

Таблица 5. Этиология клапанных пороков сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп

Этиология	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
	n	%	n	%
Склеродегенеративные изменения	23	56,0	64	73,56
Ревматизм	15	36,6	21	24,13
Первичный ИЭ	1	2,44	1	1,14
Вторичный ИЭ (миксоматозные изменения митрального клапана)	1	2,44	-	-
Врожденный порок сердца (двухстворчатый аортальный клапан)	1	2,44	1	1,14

старческого возраста структурно-функциональных изменений миокарда, связанных с возрастом, многососудистым поражением коронарных артерий, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также сопутствующей патологии (артериальная гипертензия).

При этом у лиц старше 75 лет отмечается прогрессирование коронарной патологии, систолической и диастолической дисфункции, кальциноза аортального клапана, комбинированных пороков аортального и митрального клапанов, а также увеличение числа лиц с гипертрофией левого желудочка.

Для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста может быть полезна эхокардиографическая оценка глобальной продольной деформации миокарда.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА

1. Dodson JA, Matlock DD, Forman DE. Geriatric Cardiology: An Emerging Discipline. *Can J Cardiol*, 2016, 32(9): 1056-1064.
2. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*, 2016, 594(8): 2061-2073.
3. Бокерия Л.А., Олофинская И.Е. Скопин И.И., Никонов С.Ф. Анализ госпитальной летальности пациентов пожилого возраста после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2007, 5: 8-11. / Bokeria LA, Olofinskaya IE, Skopin II, Nikonov SF. Analysis of hospital mortality of elderly patients after cardiac surgery using artificial circulation. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2007, 5: 8-11.
4. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г., Никифоров В.С. Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. *Кардиология*, 2001, 41(7): 20-23. / Shevchenko YuL, Bobrov LL, Obrezan AG, Nikiforov VS. Some hemodynamic effects of myocardial ischemia correction by surgical revascularization. *Kardiologiya*, 2001, 41 (7): 20-23.
5. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, Manca T, Benassi F, Molardi A et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 736298.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233-270.
7. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation*, 2001, 104(22): 2679-2684.
8. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017, 13(2): 248-255. / Nikiforov VS, Nikishchenkova YuV. Modern capabilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2017, 13(2): 248-255. / Nikiforov VS, Nikishchenkova YuV.
9. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс, 2015. 28 с. / Nikiforov VS, Marsalskaya OA, Novikov VI. Echocardiographic evaluation of myocardial deformation in clinical practice. SPb.: KultInformPress, 2015. 28 p.
10. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПКППРО, 2005. 102 с. / Nikiforov VS, Nikitin AE, Tyrenko VV, Svistov AS. Ischemic dysfunction of the myocardium. Moscow: APKPPRO, 2005. 102 p.
11. Никифоров В.С., Свистов А.С. Продольная функция и ремоделирование миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и влияние на них ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Кардиология СНГ*, 2004, 2(2): 114-121. / Nikiforov VS, Svistov AS. Longitudinal function and remodeling of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on them. *Kardiologiya SNG*, 2004, 2 (2): 114-121.
12. lung B, Baron G, Butcher EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003, 24(13): 1231-1243.
13. lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 2005, 26(24): 2714-2720.
14. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, 33(19): 2451-96.
15. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(3): 642-648.
16. Nemcsik J, Farkas K, Kolossváry E, Járai Z, Egresits J, Borgulya G et al. Intracardiac calcification is a marker of generalized atherosclerosis. *Angiology*, 2007, 58(4): 413-419.
17. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Palmieri V, Nieminen MS et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol*, 2005, 95(1): 132-136.
18. Rossi A, Targher G, Zoppi G, Ciccoira M, Bonapace S, Negri C et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35(8): 1781-1786.
19. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(3): 827-834.
20. Sathyamurthy I, Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian Heart J*, 2015, 67(5): 503-506.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru