ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МЯСОЕДОВА Екатерина Игоревна

ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ

Специальность 14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Полунина О.С.
доктор медицинских наук,
профессор Шварц Ю.Г.

АСТРАХАНЬ – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		20
1.1	Ишемическая кардиомиопатия: дискуссионные вопросы терминологии и современное состояние проблемы	20
1.2.	Внеклеточный матрикс миокарда в норме и при патологии	23
1.2.1.	Роль системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии	24
1.2.2.	Роль трансформирующего фактор роста-β_1 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии	27
1.2.3.	Современные представления об аутоиммунных реакциях на коллаген	29
1.2.4.	Инструментальные методы оценки миокардиального фиброза	31
1.3.	Левожелудочково-артериальное взаимодействие: концепция, аспекты методологии, клинико-диагностическое значение	35
1.4.	Нейроэндокринные факторы как маркеры сердечно-сосудистой дисфункции: клинико-диагностические аспекты и перспективы	38
1.5.	Современные аспекты сочетанной патологии: понятие о коморбидности	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		46
2.1.	Дизайн исследования и клиническая характеристика групп пациентов	46
2.2.	Методы исследования	54
2.2.1.	Специальные методы исследования	55
2.2.1.1.	Инструментальные методы исследования	55
2.2.1.2.	Лабораторные методы исследования	57
2.2.1.3.	Психодиагностические методы	59
2.2.3.	Методы статистической обработки данных	60

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 63

ГЛАВА 3 Клинико-диагностическое значение исследования показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 63

3.1. Исследование показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 63

3.2. Содержание антител к коллагенам I и III типов у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 65

3.3. Показатели обмена коллагена и результаты клинического обследования пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 68

3.4. Сравнительная характеристика показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании хронической обструктивной болезнью легких 78

ГЛАВА 4. Клинико-диагностическое значение определения уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 81

4.1. Связи уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с клиническими данными пациентов с ишемической 81

кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

4.2. Связи уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с показателями обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 91

4.3. Сравнительная характеристика уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 93

ГЛАВА 5. Особенности левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 95

5.1. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия и их ассоциации со структурно-функциональными показателями левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 95

5.2. Связи индекса левожелудочково-артериального взаимодействия с клиническими данными пациентов с ишемической кардиомиопатией 116

5.3. Связи показателей обмена коллагена, уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с показателями левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого 117

желудочка

5.4. Сравнительная характеристика показателей левожелудочково–артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 120

ГЛАВА 6. Особенности хронофизиологической организации и их клинико-диагностическое значение у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 123

6.1. Биоритмологические стереотипы, показатели качества сна и уровень 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 123

6.2. Связи показателей хронофизиологической организации с клиническими данными пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 132

6.3. Связи уровня 6-сульфатоксимелатонина с показателями обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 144

6.4. Связь уровня 6-сульфатоксимелатонина с индексом левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 145

6.5. Сравнительная характеристика показателей хронофизиологической организации пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в 145

сочетании с хронической обструктивной болезнью легких
ГЛАВА 7. Прогнозирование риска развития ишемической кардиомиопатии 147
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 178
ВЫВОДЫ 206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕДАЦИИ 208
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 210
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 213
ПРИЛОЖЕНИЕ 256

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной инвалидизации и смертности в мире и достигают масштабов андемии, не исключением является и Россия [7, 38, 50, 256]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) обусловливает значительную часть всех смертей у лиц старше 35 лет [17, 104, 153, 212]. Одной из наиболее тяжелых и клинически выраженных форм хронической ИБС является ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), которая ассоциируется со снижением переносимости физических нагрузок, ухудшением качества жизни, увеличением частоты госпитализаций и высокой летальностью пациентов (50 % для женщин и 60 % для мужчин в течение пяти лет) [119, 127]. Следовательно, медицинская и социальная значимость данной проблемы не вызывает сомнений. Указанные обстоятельства определяют необходимость улучшения профилактических и лечебных мероприятий ИКМП, в основе которых лежит уточнение механизмов развития и прогрессирования заболевания и совершенствование методов его диагностики.

Большинство работ, посвященных изучению проблемы патогенеза ИКМП, сосредоточены на исследовании изменений, происходящих исключительно с кардиомиоцитами [178, 191, 215]. Тем не менее, в последние годы при исследовании причинно-следственных связей развития различных заболеваний отмечается повышенный интерес исследователей к изменениям во внеклеточном матриксе, который представляет собой сложноорганизованную надмолекулярную структуру, заполняющую межклеточное пространство в тканях. Эта структура определяет тканевый гомеостаз, обусловливает жесткость, податливость и упругость тканей, а также опосредует межтканевые взаимодействия [56, 106]. В исследованиях показано, что нарушение динамического баланса между процессами синтеза и распада коллагена во внеклеточном матриксе играет решающую роль в патогенезе многих наследственных и приобретенных

заболеваний [12, 111, 123, 209] и в том числе ССЗ. Так изменения показателей маркеров обмена коллагена имеют место при артериальной гипертензии (АГ), инфаркте миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, кардиомиопатиях и пороках сердца [25, 55, 63, 68, 73]. Однако диагностическая и прогностическая значимость определения показателей обмена коллагена при ИКМП остается не изученной.

Кроме этого, длительное время в фокусе изучения механизмов развития и прогрессирования ССЗ находилось исключительно сердце, параметры его ремоделирования, нейрогуморальные и генетические факторы [32, 33, 53]. В последние десятилетия с развитием и внедрением в клиническую практику современных высокоинформативных инструментальных и лабораторных исследований произошло также накопление данных о патогенетической роли изменений сосудистой системы [77, 86, 90, 114, 150]. Так как сердце и сосуды являются единой анатомо-функциональной системой [62], актуальным является оценка эффективности работы левого желудочка (ЛЖ) и модулирующего влияния артериальной системы на его производительность при ИКМП, то есть оценка параметров левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ).

Известно, что в сложные механизмы перестройки взаимодействия между сердцем и артериальной системой вовлекаются различные группы биохимических веществ, идентификация и определение которых стали возможным в связи с революционным развитием лабораторной диагностики [87, 137, 148, 221]. Именно поэтому неуклонно возрастает интерес к нейроэндокринным факторам, как маркерам сердечно-сосудистой дисфункции и ее клинических проявлений. Натрийуретический пептид типа В (BNP) и его предшественник (NT-proBNP) уже зарекомендовали себя в качестве таких маркеров [6, 14, 79, 89], тем не менее их клинико-диагностическое и прогностическое значения не до конца изучены и имеют свои ограничения. Это диктует необходимость дальнейшего изучения и развития данного важнейшего направления и поиска новых перспективных маркеров на роль, которых в настоящее время претендуют адреномедуллин (ADM) и мелатонин (MT) [21, 137, 272, 317, 340]. Это многофункциональные

нейроэндокринные соединения, диагностическая и прогностическая значимость, которых требует уточнения и подтверждения.

Следует отметить, что МТ известен довольно давно и является активным участником многих физиологических процессов в организме человека, в том числе организуя суточный периодизм и регулируя циклические процессы [22, 126, 152, 286]. В литературе имеются крайне ограниченные данные о течение различных форм ИБС с точки зрения хронофизиологической организации (ХФО) больных.

Исследуя механизмы развития ИКМП с целью оптимизации ее диагностики и лечения, следует помнить, что большинство хронических заболеваний, в том числе и ИБС, имеют не только мультифакториальный характер, но и сочетаются с другими заболеваниями. Это обусловлено высокой распространённостью заболеваний и их тесными патогенетическими связями [80, 93, 164, 173]. Так одну из актуальных проблем внутренней медицины представляет ассоциация ССЗ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) из-за высокого уровня инвалидизации, летальности и бюджетной нагрузки [69, 124, 189]. В связи с этим исследование особенностей патогенеза и диагностики сочетания ИКМП и ХОБЛ представляет практически важную и мало изученную область медицины.

Таким образом, все вышеперечисленное определяет актуальность представленных проблем и служит достаточно аргументированным основанием проведения данного диссертационного исследования, направленного на разностороннее изучение механизмов развития ИКМП и усовершенствования ее диагностики.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы изучения различных аспектов развития, диагностики и лечения ИКМП волновали исследователей с того моменты, как Bursh G.E. и соавторы в 1970 году предложили термин «ишемическая кардиомиопатия» и накопленная на сегодняшний день литература достаточно обширна [70, 159, 175, 186, 2013].

Большинство из этих работ сосредоточены на исследовании вопросов диагностики и лечения уже развывшегося заболевания. Нами не найдено в доступной литературе исследований, посвященных разработке способов прогнозирования развития ИКМП у пациентов, которые перенесли ИМ, несмотря на большую социальную значимость данной нозологии. Проведенный анализ публикаций по этой теме показал высокий диагностический и прогностический потенциал, имеющихся на сегодняшний день, некоторых лабораторно-инструментальных показателей.

Так, в последнее время в мировой литературе особое значение для развития сердечно-сосудистой патологии отводится изменениям, происходящем во внеклеточном матриксе миокарда [56, 171, 182, 183, 349]. Результаты исследований показателей обмена коллагена при ИКМП и оценки их клинико-прогностического значения малочисленны, противоречивы и требуют дополнения.

Кроме этого, оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы с точки зрения концепции ЛЖАВ занимает важное место в современных научных работах [26, 112,113, 260, 268, 270]. Исследования показателей ЛЖАВ при ИКМП в доступной литературе отсутствуют.

Также, в последнее десятилетие приобрел актуальность поиск новых высокоинформативных биомаркеров, отражающих различные патогенетические аспекты сердечно-сосудистой патологии и число их постоянно увеличивается [86, 87, 137]. В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается диагностическая и прогностическая роль определения уровней ADM и MT, в качестве таких маркеров [72, 272, 317, 340]. Однако мы не встретили работ, в которых производилась бы оценка этих показателей у пациентов с ИКМП.

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что состояние здоровья человека находится в прямой зависимости от особенностей ХФО [9, 20, 48, 58, 74, 126, 286]. Недостаточная изученность показателей ХФО может являться одной из причин неполного понимания патогенетических аспектов развития патологических

состояний и неэффективной их коррекции. Исследования особенностей хронофизиологической организации пациентов с ИКМП может способствовать пониманию механизмов ее развития.

К важнейшим особенностям современной хронической патологии человека относится одновременное сосуществование у него нескольких заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой, то есть коморбидных [80, 93, 164, 173]. Актуальность изучения коморбидного течения ИБС и ХОБЛ остается достаточно высокой длительное время, а полученные результаты внесли колоссальный вклад в понимание механизмов сочетания этих заболеваний [69, 124, 189]. Несмотря на это, мы не нашли работ в которых бы производились оценки описанных выше лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ.

Таким образом, исследование клинико-диагностических и прогностических аспектов указанных выше показателей у больных ИКМП, определило выбор цели и задач данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность прогнозирования развития ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на основе интегративного анализа клинических, инструментально-лабораторных и хронофизиологических показателей.

Задачи исследования:

1. Исследовать показатели обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, оценить роль их дисбаланса в развитии ишемической кардиомиопатии.
2. Изучить диагностическое значение определения уровней

проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, исследовать их прогностическое значение в оценке риска развития ишемической кардиомиопатии.

3. Изучить показатели левожелудочково-артериального взаимодействия и эффективности работы левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, исследовать их прогностическое значение в оценке риска развития ишемической кардиомиопатии.

4. Выявить связи показателей левожелудочково-артериального взаимодействия с показателями обмена коллагена, уровнями проадренномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

5. Изучить особенности хронофизиологической организации и уровень 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, оценить их клинико-диагностическое и прогностическое значение.

6. Определить связи уровней проадреномедуллина, N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В и 6-сульфатоксимелатонина с показателями обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

7. Оценить влияние сопутствующей патологии - хронической обструктивной болезни легких на показатели обмена коллагена,

проадренномедуллина, N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В и левожеудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

8. Оценить влияние сопутствующей патологии - хронической обструктивной болезни легких на особенности хронофизиологической организации и уровень 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

9. Разработать алгоритм прогнозирования индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на основании результатов проведенного обследования.

Методы и методология исследования

В диссертационном исследовании использована научная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для достижения цели и решения поставленных задач исследования произведено обследование репрезентативных выборок пациентов с использованием современных и информативных клинических, инструментально-лабораторных и психодиагностических методов. Обработка и анализ результатов производились с использованием современных статистических методов, соответствующих задачам исследования и характеру исходных данных.

Работа проведена с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медицинских исследований.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о состоянии коллагенового обмена у пациентов с ИКМП и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной

фракцией выброса левого желудочка (ПИМ-СФВЛЖ). Оценены изменения уровней биохимических маркеров обмена коллагена и показателя объемной фракции интерстициального коллагена миокарада ЛЖ (ОФИК) в сопоставлении с клиническими данными пациентов. Показана их значимость для прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов с перенесенным ИМ.

Уровень MR-proADM впервые оценен в сравнительном аспекте с уровнем NT-proBNP у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, определены его пороговые значения для больных с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Выявлены ассоциации уровня MR-proADM с клиническими проявлениями изучаемых заболеваний и изменением показателей обмена коллагена.

Изучены показатели ЛЖАВ и выявлены связи их изменений с показателями структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца, нарушением баланса показателей обмена коллагена, уровнями NT-proBNP и MR-proADM у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Установлена, значимость индекса левожелудочково-артериального взаимодействия (индекс E_{LV}/E_A) для прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов с перенесенным ИМ.

Получены новые данные об особенностях ХФО пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ: установлен доминирующий биоритмологический стереотип, оценены параметры качеств сна пациентов, определены пороговые значения уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) для больных в исследуемых группах. Выявлены ассоциации степени нарушения показателей ХФО пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ с клиническими данными и показателями ЛЖАВ.

Получены новые данные об особенностях изменения коллагенового обмена, уровней NT-proBNP и MR-proADM, показателей ЛЖАВ и ХФО у пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ. Установлена большая выраженность нарушения изучаемых показателей у пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ по сравнению с пациентами с изолированной ИКМП.

Разработан и научно обоснован прогностический математический алгоритм расчета индивидуального риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное исследование в сравнительном аспекте показателей обмена коллагена, уровней NT-proBNP и MR-proADM, показателей ЛЖАВ и ХФО у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ расширяет представления о механизмах развития ИКМП и создает дополнительные возможности для усовершенствования диагностики заболевания.

Применение в практическом здравоохранении разработанной математической модели прогнозирования индивидуального риска развития ИКМП будет способствовать своевременной оптимизации плана лечебных мероприятий и вторичной профилактики у пациентов с перенесенным ИМ, что обеспечит более полноценный и эффективный контроль над течением заболевания.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для пациентов с ИКМП и пациентов с ПИМ-СФВЛЖ характерно развитие дисбаланса обмена коллагена, о чем свидетельствует повышение уровней биохимических маркеров синтеза и деградации коллагена (трансформирующий фактор роста–β_1 (TGF-β_1), матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1), тканевой ингибитор матриксной металлопротеинызы-1 (TIMP-1), антитела к коллагенам (АТК) I и III типов) и увеличение показателя ОФИК. Направленность смещения дисбаланса обмена коллагена в исследуемых группах ассоциирована с клиническими данными пациентов.

2. Уровень MR-proADM в крови – информативный критерий выраженности сердечно-сосудистой дисфункции и тяжести клинического состояния пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Его уровень ассоциирован с уровнем NT-proBNP, клиническими данными и показателями ЛЖАВ у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

3. Для пациентов с ИКМП характерен функциональный дисбаланс между деятельностью ЛЖ и артериальной системы, о чем свидетельствует повышение индекса E_{LV}/E_A. Детерминантной его изменения является снижение левожелудочкового эластанса, обусловленное дезадаптивным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца. У пациентов с ПИМ-СФВЛЖ оптимальное значение индекса E_{LV}/E_A обусловлено параллельным повышением показателей левожелудочкового (E_{LV}) и артериального (E_A) эластансов.

4. Выраженность нарушения показателей ЛЖАВ у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ ассоциирована с изменением показателей обмена коллагена и уровней MR-proADM и NT-proBNP.

5. Учет показателей ХФО и уровня 6-COMT повышает информативность и точность оценки тяжести состояния пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ

6. У пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ изменение уровней MR-proADM, NT-proBNP и 6-COMT ассоциировано с изменением показателей обмена коллагена.

7. Наличие сопутствующей ХОБЛ у пациентов с ИКМП усугубляет дисбаланс показателей обмена коллагена, повышение уровней MR-proADM и NT-proBNP, нарушения показателей ЛЖАВ и ХФО по сравнению с пациентами с изолированной ИКМП.

8. Значимыми предикторами развития ИКМП у пациентов с перенесенным ИМ являются уровни TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, NT-proBNP, MR-proADM, индекс E_{LV}/E_A, индекс Tei ЛЖ (по данным тканевой допплер-эхокардиографии (ТДЭхоКГ)). Использование прогностического математического алгоритма с включением показателей MMP-1, NT-proBNP и индекса E_{LV}/E_A позволяет оценивать индивидуальный риск развития ИКМП в течение трех лет после перенесенного ИМ.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015, 2016); II Съезде терапевтов Республики Саха (Якутск, 2016); VII Научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика-2015» (Москва, 2015); конференции «Профилактика и реабилитация-2015» (в медицине и психологии) (Москва, 2015); Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2016); VII Международном конгрессе «Кардиология на перекрёстке наук» (Нижний Новгород, Тюмень, 2016); Конгрессе «Балтийский медицинский форум-2016» (Санкт-Петербург, 2016); X Научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2016); Молодежном форуме «Неделя науки-2016» (Ставрополь, 2016); Научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения – 2016» (Астрахань, 2016); Конференции «Новая наука: от идеи к результату» (Сургут, 2016); Конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития» (Оренбург, 2016); Конференции «Новая наука: опыт, традиции, инновации» (Омск, 2016); Конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Пенза, 2016); Конференции «Современные технологии: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Пенза, 2016); Конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016); II Съезде терапевтов республики Саха (Якутия) (Якутск, 2016); Конференции «Интеграционные процессы мирового научно-технологического развития» (Белгород, 2017); Конференции «INTERNATIONAL INNOVATION RESEARCH» (Пенза, 2017); Конференции «WORLDSCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATION» (Пенза, 2017); Конференции «Научные достижения и открытия современной молодежи» (Пенза, 2018); VI Съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2018) и обсуждены на проблемной комиссии и межкафедральном заседании с участием кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, пропедевтики внутренних болезней,

внутренних болезней педиатрического факультета, медицинской реабилитации, гигиены медико-профилактического факультета с курсом постдипломного образования, общей гигиены, нормальной физиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и кафедры медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России при проведении лекций и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами и врачами; включены в изданные учебные пособия; применяются в практической деятельности ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 имени братьев Губиных», ГБУЗ АО «Приволжская районная больница», НУЗ Отделенческая больница на станции Астрахань I ОАО «Российские железные дороги». Результаты внедрения подтверждены актами.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 65 научных работ, в том числе 33 работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерством образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Личный вклад автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования: выполнен аналитический обзор литературы; разработан дизайн исследования; проведена обработка медицинской документации, отбор и

клиническое обследование больных; принято участие в проведении инструментальных исследований, подготовке биологического материала к лабораторным исследованиям; выполнена статистическая обработка результатов исследования; проведен анализ и интерпретация полученных данных; сформулированы научные выводы, положения, выносимые на защиту; предложены практические рекомендации. Доля участия автора в выборе научно-методологических подходов и формировании дизайна исследования – 100 %, обследовании пациентов и получении первичного материала – 85 %, в анализе и обобщении полученных данных – 100 %.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, семи глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы (95 иностранных источников, 246 российских источников), приложения. Работа изложена на 260 страницах машинописного компьютерного текста, иллюстрирована 1 схемой, 15 рисунками, 55 таблицами и 5 клиническими примерами.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310048 от 03.03.2015 г.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ишемическая кардиомиопатия: дискуссионные вопросы терминологии и современное состояние проблемы

ССЗ - одна из важных проблем современной медицины, ведь ежегодно во всем мире от них умирают около 17 миллионов человек, что составляет примерно 29 % всех случаев смерти [50, 264]. В России этот показатель достиг катастрофических значений – 55 %. ССЗ имеют не только медицинский, но и социальный аспект, так как несмотря на значительные затраты нашего государства на диагностику и лечение этих заболеваний, остается высоким и уровень инвалидизации [7, 38, 50].

Лидирующее место по заболеваемости среди других ССЗ занимает ИБС. Это заболевание в нашей стране является самой частой (28 %) причиной обращаемости взрослого населения в медицинские учреждения. Следует отметить, что реальное количество больных ИБС значительно больше [38, 321]. Одной из наиболее тяжелых и клинически выраженных форм ИБС является ИКМП, частота ее развития, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 35 % [34, 39].

ИКМП рассматривается в настоящее время Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, Женева, 1992 год), как форма хронической ИБС (шифр I 25) под рубрикой I 25.5 - ишемическая кардиомиопатия [159, 185].

Данный диагноз устанавливается на основании стандартизированных критериев, предложенных в 2002 году Felker G.M., в которых четко указывается этиологическая роль фактора ишемии миокарда в развитии патологии: гемодинамически значимое поражение коронарных артерий; перенесенный ИМ или операция аортокоронарного шунтирования или транслюминальная баллонная ангиопластика в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функционального класса (ФК) II и выше по классификации сердечной

недостаточности Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA); дилатация ЛЖ (индекс конечного диастолического объема (КДО)>110 мл/м^2, индекс конечного систолического объема (КСО)>80 мл/м^2); фракция выброса ЛЖ 40 % и ниже; митрально-папиллярная дисфункция с регургитацией II степень и выше [280].

У истоков изучения данной патологии стояли Bursh G.E.и соавторы, предложившие термин «ишемическая кардиомиопатия», описывая резвившуюся в результате перенесенных ИМ у людей 45–55 лет ХСН. И настаивали на том, что ИКМП «по сути имеет множество сходных черт с другими кардиомиопатиями», подчеркивая, что «ишемическая кардиомиопатия - истинная кардиомиопатия» с присущими ей признаками. Затем в 1972 году Atkinson T. и Virtmani B. описали застойную ХСН, обусловленную ИБС без предшествующего ИМ, и высказали мнение о том, что рубцовые изменения в миокарде не обязательны для развития клиники ХСН. Проблема данной нозологии обсуждалась в докладе ВОЗ в 1980 году, где под ИКМП понималась кардиомегалия при ИБС с нарушением сократительной функции ЛЖ, которую нельзя объяснить выраженностью ишемических повреждений. ИКМП в классификации кардиомиопатий (ВОЗ/МОФК, 1995) относится в группу специфических [159, 185].

В 2006 года Американской ассоциацией сердца предложено научное положение о современных определениях и классификации кардиомиопатий, согласно которому, термин «ишемическая кардиомиопатия» исключается из классификации кардиомиопатий, так как является «заболеванием миокарда и нарушением его функции, которое непосредственно является следствием других сердечно-сосудистых нарушений, таких как атеросклероз коронарных артерий, приводящих к ишемическому повреждению миокарда вследствие снижения коронарного кровотока» [310]. Также в октябре 2007 года опубликована позиция рабочей группы Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда, согласно которой «кардиомиопатия - это повреждение миокарда, при котором имеются структурные и функциональные аномалии сердечной мышцы при отсутствии коронарной болезни сердца, гипертензии, клапанных поражений, врожденных заболеваний сердца» [43, 278]. В связи с этим, некоторые ученые

считают некорректным применять термин «ишемическая кардиомиопатия» и, поэтому в своих работах используют термин «хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза» оговаривая, что будут иметь в виду пациентов с нарушением систолической функции ЛЖ [16, 29, 147].

Тем не менее, учитывая невозможность в большинстве случаев проведения генетической диагностики кардиомиопатий, в широкой практике в настоящее время можно использовать действующие критерии ВОЗ (1995 год) [50]. В этой связи обосновано, сформулированное в Национальном руководстве по кардиологии под редакцией Беленкова Ю.Н. и Оганова Р.Г., положение, согласно которому «классификация кардиомиопатий от 2006 года служит скорее научным целям, помогая понять место каждого случая в разнообразном множестве этиопатогенетических вариантов, а не прикладным клиническим задачам, которым скорее соответствует классификация ВОЗ 1995 года». Следует обратить внимание на то, что ИКМП развивается далеко не у каждого больного с ИБС, и, по-видимому, наряду с ишемией существуют другие, неизвестные этиологические или патогенетические факторы, что является основание для использования термина «-патия» [122, 159, 185, 213].

Таким образом, несмотря на то, что понятие ИКМП претерпело серьезную терминологическую эволюцию, имеет спорное представительство в современных классификациях кардиомиопатий и до сих пор остается дискуссионным, данное патологическое состояние имеет право на существование, поражает преимущественно мужчин трудоспособного возраста и сопровождается крайне неблагоприятным прогнозом без адекватного лечения [175]. Современная изолированная медикаментозная терапия этой тяжелой категории пациентов имеет неудовлетворительные результаты, что зачастую требует хирургического вмешательства (от реваскуляризации миокарда до трансплантации сердца) [71, 76, 186]. Следовательно, исследование патогенетических и клинико-диагностических аспектов и разработка критериев прогнозирования развития данного заболевания является крайне актуальной проблемой современной кардиологии.

1.2. Внеклеточный матрикс миокарда в норме и при патологии

Сердечная мышца состоит из кардиомиоцитов, которые составляют примерно 70-75 % общего объема и внеклеточного пространства, на долю которого приходится 25-30 % [56]. До недавнего времени при изучении вопросов структурно-функционального ремоделирования сердца большинство исследователей особое внимание уделяли кардиомиоцитам, особенно при изучении различных форм ИБС [33, 139, 178, 191, 217]. Однако все не так просто и структурная перестройка сердца затрагивает как клеточный, так и внеклеточный компоненты миокарда [32, 174].

Внеклеточный матрикс - это надмолекулярный комплекс, образованный сложной сетью связанных между собой макромолекул. В его состав входят несколько основных классов белковых молекул, которые относятся к группе белково-углеводных комплексов.

Коллаген - основной структурный фибриллярный белок внеклеточного матрикса, который определяет механическую прочность ткани. Известно свыше 25 разных коллагеновых α-цепей, каждая из которых кодируется своими генами. Разные комбинации этих генов подвергаются экспрессии в разных тканях, в зависимости от роли которую коллаген играет в них. Так, внеклеточный матрикс миокарда преимущественно представлен коллагеном I типа, который определяет его жесткость, и коллагеном III типа, который определяет эластичность. Остальные типы коллагена (II, IV - VI) в норме в сердечной мышце представлены в незначительном количестве.

Другим структурным белком, отвечающим за способность ткани к растяжению и ее эластичность, является эластин - гидрофильный белок, синтезируемый фибробластами и гладкомышечными клетками.

Еще одна группа веществ, входящие в структуру внеклеточного матрикса, это гликопротеины («неколлагеновые белки») - фибронектин и ламинин, которые обусловливают адгезию, миграцию, рост и дифференцировку клеток и обеспечивают их связь с матриксом [56, 174, 187, 279].

Волокна и клетки внеклеточного матрикса заключены в аморфный компонент - основное вещество. Эта гелеобразная субстанция представляет собой метаболическую, интегративно-буферную многокомпонентную среду, которая окружает клеточные и волокнистые структуры, нервные и сосудистые элементы, и находится в постоянном движении и обновлении. Нервы, капилляры, лимфатические сосуды заканчиваются или начинаются во внеклеточном матриксе. Это позволяет внеклеточному матриксу быть зоной трансмиссии - передачи информации (сигналов) от регуляторных систем организма к клетками [111, 123, 205, 266].

Учитывая сложность структурно-функциональной организации внеклеточного матрикса, которая определяет пространственную кардиоваскулярную цитоархитектонику, обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие, исследование процессов его реорганизации может позволить составить целостное представление о механизмах ремоделирования миокарда при кардио-васкулярной патологии.

1.2.1. Роль системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии

Расшифровка механизмов перестройки внеклеточного матрикса путем изучения молекулярных индукторов, отвечающих за эти процессы, является одной из актуальных задач теоретических и практических медицинских наук. В связи с этим на протяжении последних нескольких десятилетий повышается интерес к ММР - клеточным цинк-зависимые энзимам, отвечающим за процессы расщепления компонентов внеклеточного матрикса, базальных мембран и ряда клеточных поверхностных белков. Коллагенолитическая активность ММР впервые была выявлена в 1962 году. С тех пор данная группа клеточных ферментов активно исследовалась и на сегодняшний день состоит из 28 ферментов, которые в зависимости от структуры и/или субстратной специфичности разделены на пять подсемейств. Это коллагеназы (ММР-1, ММР-8

и ММР-13), стромелизины (ММР-3 и ММР-10), матрилизины (ММР-7 и ММР-26), желатиназы (ММР-2 и ММР-9) и мембранный тип ММР (МТ-ММР, ММР-1 и ММР-80). В неизмененных тканях ММР присутствуют в незначительных количествах, так как относятся к «индуцируемым» энзимам. Их синтез и активность регулируется транскрипцией соответствующих генов, а также их естественными тканевыми ингибиторами [4, 25, 56, 143, 203, 225].

TIMP - семейство белков, состоящее из четырех ферментов (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4), ингибирующих активность ММР, связываясь с ними в соотношениях 1:1. TIMP не специфичны для какой-либо определенной ММР, хотя имеются указания на их некоторую специфичность. Экспрессируются они во многих органах и тканях, и в том числе в сердце. В миокарде экспрессия TIMP-1 вызывается различными стимулами, включая провоспалительные цитокины и ангиотензин I, в то время как индукция TIMP-2 в сердце носит конститутивный характер. TIMP-3 к настоящему времени найден исключительно во внеклеточном матриксе сердца и может считаться маркером его конечной дифференцировки. TIMP-4 вместе с ММР-2 присутствует в сердце, в основном, во внутриклеточном пространстве тонких миофиламентов саркомеров [12, 25, 56, 183, 187, 200].

В настоящее время накоплено немало данных о роли ММР и их ингибиторов в развитии ССЗ. И наибольшее количество работ посвящено связям ММР и их ингибиторов с выраженностью процессов ремоделирования миокарда и поражением органов-мишеней у больных АГ [12, 24, 63, 96,]. В результате этих исследований установлено, что у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ повышен уровень TIMP и снижен уровень ММР относительно здоровых лиц [120, 161, 181, 199]. То есть на фоне повышенной продукции коллагена у больных АГ не происходит адекватного его расщепления, что приводит, соответственно, к формированию миокардиального фиброза и соответствующей клинической картине заболевания.

Доказано, что фибрилляция предсердий (ФП) так же сопровождается повышением уровней сывороточных маркеров обмена коллагена и зависит от ее формы [64, 84, 103, 224, 314].

Отмечено нарушение баланса обмена коллагена во внеклеточном матриксе миокарда при кардиомиопатиях у взрослых [115, 129, 255]. Гасанов А. изучая различные кардиомиопатии у детей выявил, что при гипертрофической кардиомиопатии развитие процессов фиброзирования миокарда обусловлено повышением TIMP-1, что ведет к накоплению коллагена I типа во внеклеточном матриксе миокарда ЛЖ, повышению его жесткости и нарушению расслабления. У больных с дилатационной кардиомиопатией повышение уровня ММР-1 и снижение уровня TIMP-1 является признаком активации коллагенолитических процессов во внеклеточном матриксе, определяющим повышение растяжимости ЛЖ и приводящее в конечном итоге к его дилатации. А характерное для рестриктивной кардиомиопатии нарушение растяжимости ЛЖ может развиваться вследствие повышения сывороточной концентрации ММР-2 и ММР-9 с параллельной аккумуляцией во внеклеточном матриксе коллагена I типа и других белковых молекул [55].

Доказательство участия ММР и их ингибиторов в формировании и прогрессировании ИБС получены в российских и зарубежных исследованиях. Так, при проведении аутопсии коронарных артерий больных ИБС было продемонстрировано, что чем интенсивнее их поражение атеросклеротическим процессом, тем значительнее повышались концентрации ММР, а, следовательно, происходило ослабление и истончение сосудистой стенки из-за выраженной деградации внеклеточного матрикса [106, 162, 196, 254]. Схожие тенденции повышения ММР выявлены и при другой локализации атеросклеротического процесса [147, 197].

Кроме этого имеются указания на то, что изменение активности ММР и TIMP ассоциировано с процессами постинфарктного ремоделирования миокарда, степенью стеноза и количеством пораженных коронарных артерий [25, 31, 60, 167, 177, 220, 226, 253]. А определение их уровней в крови больных ИМ с подъемом сегмента ST может выступать в качестве независимого маркера неблагоприятного исхода [73, 133, 179, 201, 267].

Выявлены нарушения баланса обмена коллагена в мокарде при сахарном диабете и метаболическом синдроме [81, 85].

Таким образом, информация об участии MMP и TIMP в патогенез различных ССЗ нашла свое отражение и подтверждение в экспериментальных и клинических работах, тем не менее, четкие данные о состоянии и роли этой системы поддержания баланса обмена коллагена в развитии ИКМП отсутствуют.

1.2.2. Роль трансформирующего фактор роста-β_1 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии

TGF-β_1 - это распространенный в тканях мультифункциональный белок-цитокин, который производится многими типами клеток. Он является одним из представителей семейства ростовых факторов, которое представлено гомологичными гетеродимерными белками (TGF -β_1, $_{-2}$, $_{-3}$, $_{-4}$). Белки данного семейства синтезируются в виде препропептидов и хранятся во внеклеточном матриксе, от которых в результате процессинга отщепляется сигнальный пептид и продомен с образованием зрелой молекулы.

TGF-β_1 обладает стимулирующим действием на тканевые фибро-воспалительные процессы и модулирующим действием на клеточный рост. Это реализуется за счет его влияния на пролиферацию фибробластов и продукцию ими компонентов внеклеточного матрикса (фибронетин и коллагена), а также подавления деградации этих компонентов. Кроме этого, он способен ингибировать пролиферацию эпителиальных клеток, а также индуцировать апоптоз и снижать активность теломеразы. TGF-β_1 также оказывает ингибирующее действие на иммунную систему: подавляет гемопоэз, синтез воспалительных белков, ответ лимфоцитов на интерлейкины-2, -4, -7 и формирование цитотоксических NK- и Т-клеток. Показано, что блокировка гена TGF-β_1 приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии, в основе которой лежат аутоиммунные реакции. То есть данный цитокин является звеном обратной регуляции иммунного ответа. Одновременно с

этим TGF-β_1 важен для формирования гуморального ответа, переключая синтез иммуноглобулинов на IgA-изотип. А также имеет хемотаксические свойства и может стимулировать синтез интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α в очагах воспаления. TGF-β_1 стимулирует ангиогенез [56, 68, 111, 287].

Широкий спектр свойств TGF-β_1 и наличие противоречивых данных об их реализациях при ССЗ определяют его постоянно нахождение в поле зрения исследователей, особенно при ИБС. Так, существует мнение, что TGF-β_1 способствует развитию атеросклеротических повреждений стенки сосудов за счет усиления воспаления, ведущего к ослаблению атеромы. В то же время другими учеными показано, что TGF-β_1 играет важную роль в стабилизации атеросклеротических бляшек, подавляя местное воспаление. То есть данным цитокином может оказываться как проатерогенное, так и антиатерогенное воздействие [160, 162].

Кроме этого одними исследователями показано, что ишемия миокарда сопровождается снижением уровня TGF-β_1 в крови, а операция коронарного шунтирования, по их мнению, не оказывает влияния на его содержание в раннем послеоперационном периоде [242]. А другие ученые обнаружили ассоциативные связи между уровнем TGF-β_1 и развитием рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования. Они предлагают рассматривать высокий уровень TGF-β_1 как один из предикторов развития или возобновления симптоматики ИБС после оперативной реваскуляризации миокарда [51].

Еще в одном исследовании установлено, что более высокий уровень TGF-β_1 в крови был связан с повышенным риском формирования сердечной недостаточности у пожилых людей, ассоциированный со стенозом коронарных артерий и тромбообразованием, усиливая фиброзообразование в них и подавляя регенерацию эндотелия. В то же время другие ученые показали, что однократное интраперикардиальное и интракоронарное введение данного цитокина ведет к улучшению перфузии и контрактильности миокарда [56, 196].

Также активно исследуются связи уровня TGF-β_1 с механизмами ремоделирования сердца гипертонического генеза. Fumitaka K. и соавторы экспериментально показали, что введение нейтрализующих антител (АТ) (анти-TGF-p1) крысам с искусственно созданной АГ приводит к обратному развитию диастолической дисфункции ЛЖ за счет снижения миокардиального фиброза и синтеза коллагенов I и III типов, не влияя на состояние гипертрофированных кардиомиоцитов [283]. В другом эксперименте на крысах показано, что величина периваскулярного фиброза значительно коррелирует с уровнем TGF-β_1, а постоянное снижение синтеза TGF-β_1 препятствует развитию гипертрофии ЛЖ и фиброзообразования в нем [56]. Тесные связи между уровнем TGF-β_1, выраженностью фиброобразования в миокарде и кардио-гемодинамическими показателями ЛЖ при АГ выявлены также в работах других ученых [63, 182].

Имеются указания на роль TGF-β_1 в формировании патологии клапанного аппарата сердца. Выявлено, что его уровень связан с прогрессированием миксоматозных изменений митрального клапана и наличием врожденных пороков сердца [244]. Особое внимание в настоящее время уделяется изучению роли TGF-β_1 при культивировании клапанов сердца in vitro [187].

Показано, что у пациентов с ФП уровень TGF-β_1 выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, что согласуется с результатами гистологических исследований, в которых установлено, что накопление коллагена в предсердиях приводит к прогрессированию фиброза, развитию и поддержанию нарушения ритма сердца [31, 64].

Таким образом, интерес к изучению уровня TGF-β_1 при ИКМП определяется сказанным выше, а получение новых данных будет способствовать уточнению патогенетических механизмов развития данного заболевания.

1.2.3. Современные представления об аутоиммунных реакциях на коллаген

За последнее время накоплено значительное количество сведений о строении, специфичности и метаболизме коллагена. Молекула коллагена

представлена тремя полипептидными α-цепями, которые скручены между собой в спираль, стабилизированы водородными мостиками и находится во внеклеточном матриксе. В настоящее время описано двадцать восемь типов коллагена, которые кодируются более чем сорока генами. Они отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации. Коллаген синтезируется преимущественно в фибробластах и их тканевых разновидностях. Следует отметить, что один и тот же фибробласт может синтезировать разные типы коллагена. Сначала внутриклеточно синтезируется проколлаген, который затем трансформируется в коллаген с помощью специфических протеаз и выходит за пределы клетки [56, 187].

Ранние исследования антигенной активности коллагена были неправильными и свидетельствовали о том, что он не относится к антигенам, так как для исследования использовался нерастворимый коллаген. Тем не менее, в опытах с иммунизацией кроликов кислоторастворимым сухожильным коллагеном, было доказано, что растворимый коллаген иммуногенен, способен вызывать иммунный ответ с образованием специфических АТ. Кроме этого доказано, что выработка АТК обладает строгой видовой специфичностью и высокой степенью межвидовой чувствительности [123, 240].

Несмотря на то, что коллагены составляют до одной трети общего белка в человеческом организме, их обмен происходит медленно и их доступность для иммунокомпетентных структур минимальна. Поэтому в здоровом организме количество АТК невелико, но все резко меняется в условиях патологии. При воспалении или дегенеративных и ишемических состояниях увеличивается проницаемость базальной мембраны и активность коллагеназ, что сопровождается разрушением коллагеновых фибрилл и параллельно нарушением функции коллагенсинтезирующих клеток. Все это приводит к разрушению спиралевидной молекулы коллагена и потере ее гидрофобности. При активации или некрозе коллагенсинтезирующих клеток в циркулирующую кровь попадает множество проколлагена и патологических глобулярных и коллагеновых микрофибрилл, которые, в отличие от нативных молекул, высокоиммуногенны. И

в итоге, растворимый коллаген приобретает иммуно-метаболическую активность [5, 28, 75, 131, 216, 239, 246].

Таким образом, оценка уровня АТК в крови с одной стороны позволяет судить о нарушении метаболизма соответствующего типа коллагена и более полно оценить механизмы перестройки внеклеточного матрикса, а с другой стороны оценить значение иммунологических механизмов в патогенезе изучаемых заболеваний.

1.2.4. Инструментальные методы оценки миокардиального фиброза

Исследование сывороточных маркеров является одним из наиболее доступных и информативных методов определения нарушения баланса обмена коллагена [56, 120], но данные методы являются типоспецифичными, а не органоспецифичными. В то же время наиболее интересна количественная оценка состояния коллагенового обмена в сердечной мышцы.

Сегодня золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза является получение миокардиального биоптата при жизни и установление ОФИК в нем. Но проведение эндомиокардиальной биопсии при жизни может быть травматичным и способствовать развитию серьезных осложнений. Кроме того, биоптаты могут адекватно отражать состояние всего миокарда только тогда, когда минимально взяты из пяти участков ЛЖ [273]. Следовательно, важным является использование косвенных, но легко воспроизводимых и доступных методов количественного установления ОФИК в миокарде с целью их последующего использования с клинико-диагностическими целями и при оценке эффективности проводимого патогенетического лечения.

В настоящее время в клинической практике с использованием показателей электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) возможно объективизировать величину ОФИК, рассчитав ее по формуле предложенной Shirani J. и соавторами [331]. В данной формуле предложено использовать следующие показатели: общий вольтаж комплекса QRS в двенадцати отведениях

ЭКГ, рост пациента, массу миокарда ЛЖ, рассчитанную на основе показателей ЭхоКГ по формуле Penn Convention:

ОФИК (%)= $(1 - 1{,}3 \times \frac{\text{общий } QRS(\text{мм}) \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}}) \times 100$, где ОФИК - объемная фракция интерстициального коллагена, ММЛЖ - масса миокарда ЛЖ.

Определению показателя ОФИК описанным способом и его связям с различными биохимическими и функциональными маркерами патологии сердечно-сосудистой системы посвящены современные научно-исследовательские работы, что говорит о его доступности, информативности и валидности.

Подпрятова Т.В. исследуя показатель ОФИК у больных АГ II стадии пожилого возраста, выявила значительное его увеличение (6,8±1,0 % при АГ и 2,7±0,6 % в контроле), что косвенно свидетельствовало о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокард при АГ. А также показала, что определение степени выраженности миокардиального фиброза важно для оценки прогноза функционального класса ХСН, о чем свидетельствовало наличие отрицательной связи между показателем ОФИК и результатами теста с 6-минутной ходьбой (тест 6-МХ) [182].

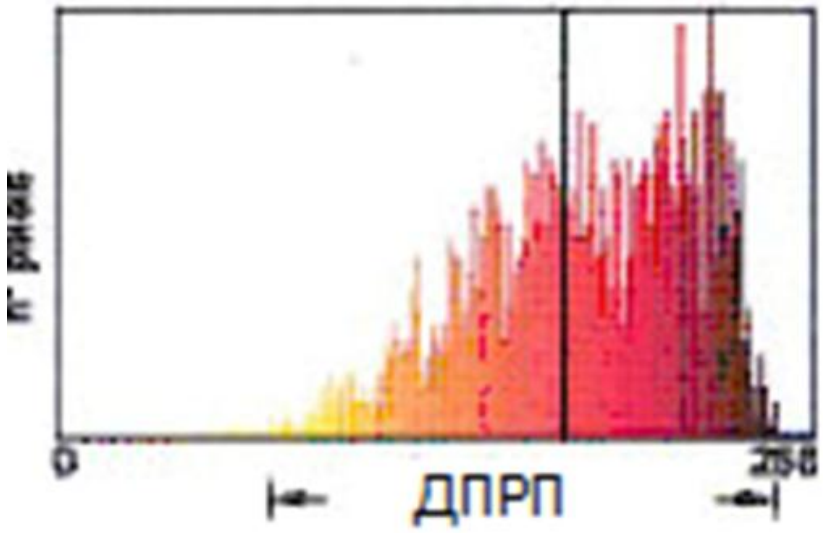
Горшунова Н.К. и соавторы, исследуя физиологически стареющих пациентов, так же выявили обратную связь между результатами теста 6-МХ и величиной ОФИК ($r=-0{,}54$, $p<0{,}01$), что указывает на тесную сопряженность структурно-функционального ремоделирования сердца формирующегося при развитии инволютивных изменений в организме [63].

Разин В.А. обнаружил у больных с начальными стадиями АГ повышенное содержание инетерстициального коллагена в миокарде, причем в наибольшей степени у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ. А также выявил прямые связи показателя ОФИК с уровнями ангиотензина II, ангиотензинпревращающего фермента, альдостерона, TIMP-1 и обратную связь с уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 [199, 200].

Савич В.В. и соавторы выявили, что у женщин пожилого возраста, страдающих АГ, прогрессирование интерстициального фиброза миокарда, оцененного по показателю ОФИК, сопровождается повышением показателя среднего гемодинамического артериального давления (АД) [207].

Ахмедова Д.М. и соавторы при изучении роли интерстициального фиброза в ремоделировании миокарда у пациентов с воспалительной кардиомиопатией установили, что показатель ОФИК у них повышен и составляет 11,1±3,1 % [6; 16] [24].

В основе другого метода неинвазивной оценки величины ОФИК лежат физические характеристики отраженного от миокарда ультразвукового сигнала: участки миокарда с большим количеством соединительной ткани имеют большую эхогенностью, а ишемизированные меньшую. Количественная видеоденситометрия миокарда позволяет количественно оценить выраженность фиброза миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) как самой объемной структуры сердца. Исследование выполняется с использованием анализа отраженного сигнала (echoreflectivity analysis) (рис. 1.).



Примечание: ДПРП - диапазон плотности распределения пикселей

Рисунок 1 - Анализ плотности распределения пикселей для оценки миокардиального фиброза

В качестве меры ОФИК рассчитывается диапазон плотности распределения пикселей, то есть производится цветовая кодировка ультразвукового изображения на 256 ступеней (желтый (0), черный (256)) [120].

Значение ОФИК, рассчитанное данным способом, впервые получили Ciulla M. и соавторы. Они показали, что у пациентов с АГ цветовые гистограммы асимметричны с преобладанием в них желтого цвета, что говорило о повышенном содержании коллагена, что в абсолютных цифрах составляло от 2,6 до 7,6 % (до 2 % - норма) [271].

Мухаммедали П.К. при использовании данной методики в исследовании морфофункционального состояния миокарда и диагностике миокардиального фиброза ЛЖ у молодых пациентов с АГ показал, что минимальным диапазоном плотности распределения пикселей характеризуются лица с верифицированным нормальным уровнем АД, максимальным - с устойчивой АГ [163].

Сафарова А.Ф. в своей работе указывает на то, что достоверное увеличение диапазона плотности распределения пикселей (эхокардиографического показателя, характеризующего миокардиальный фиброз) ассоциировано с устойчивой АГ. Величина диапазона плотности распределения пикселей ассоциирована с концентрической геометрией и диастолической дисфункцией ЛЖ [208].

Кроме указанных выше методов, с целью определения ОФИК в предсердиях Драпкиной О.М. и соавторами была разработана оригинальная методика, основанная на компьютерном анализе изображения межпредсердной перегородки полученном при ЭхоКГ [82, 84].

Помимо описанных выше методов оценки состояния коллагенового обмена во внеклеточном матриксе производится оценка рубца/фиброза миокарда с использованием ЭхоКГ (speckle tracking), сцинтиграфии миокарда, магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием, позитронно-эмисионной томографии, многоканального поверхностного ЭКГ-картирования, электроанатомического картирования (измерение амплитуды внутрисердечного сигнала) [13, 44, 53, 91, 92, 223, 145, 311, 338]. Следует помнить, что наиболее

точно с помощью этих методов можно оценить заместительный фиброз, в то время как оценка процессов фиброобразования во внеклеточном матриксе более сложная задача.

Таким образом, всё изложенное выше позволяет говорить о принципиально новом понимании роли внеклеточного матрикса в развитии ССЗ и важности объективной оценки процессов, происходящих в нем.

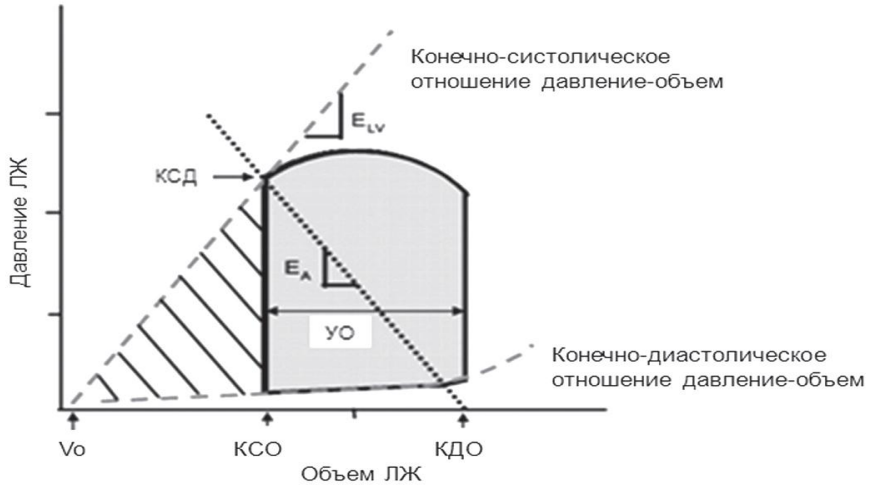
1.3. Левожелудочково-артериальное взаимодействие: концепция, аспекты методологии, клинико-диагностическое значение

Понимание патофизиологических механизмов нарушения работы ЛЖ, остаётся одним из наиболее интригующих вопросов для исследователей, изучающих ССЗ. В последние десятилетия стало понятно, что для оценки функционирования ЛЖ необходимо исследовать не только его характеристики, но и уделять внимание модулирующему влиянию на его работу артериальной системы [62, 141]. В попытке исследовать это взаимодействие были предложены различные методы [29, 65, 154], тем не менее, в настоящее время общепринятой методики не разработано.

Для анализа ЛЖАВ Sunagawa K. и соавторами в 1983 году была разработана математическая модель расчёта показателей отражающих это взаимодействие [334]. Согласно ей, показатель ЛЖАВ (индекс E_A/E_{LV}) рассчитывается, как отношение эффективного артериального эластанса (E_A) к конечно-систолическому эластансу ЛЖ (E_{LV}), представление о которых дает петля взаимосвязи «давление-объем» (рис. 2). E_A – показатель сопротивления, определяется статической и ударной постнагрузкой и частотой сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывается по формуле E_A=КСД/УО, где КСД – конечное систолическое давление, УО – ударный объем ЛЖ. E_{LV} – показатель, отражающий систолическую работу ЛЖ и рассчитывается по формуле КСД/(КСО–V_0), где КСО – конечный систолический объем, КСД – конечное систолическое давление, а за V_0 принимают условную точку пересечения E_{LV} с осью X (объем ЛЖ),

полученную линейной экстраполяцией. В соответствии с мнением ряда авторов, показатель V_0 настолько мал в сравнении с показателем КСО, что его величиной можно пренебречь, таким образом, упрощенная формула расчета индекса E_A/E_{LV} выглядит как КСО/УО, где КСО – конечный систолический объем, а УО – ударный объем [290].

У здоровых людей референсные значения индекса E_A/E_{LV} составляют от 0,5 до 1,0, при данных показателях характеристики сердца и артерий строго соответствуют друг другу, что обеспечивает максимальную работу ЛЖ, его оптимальную мощность и эффективность сокращения [169, 275, 288, 316].



Примечание: E_A представлен кривой с отрицательным уклоном, соединяющей точки КДО и КСД. E_{LV} представлен наклонной прямой, проходящей через точки V_0 и КСД. Закрашенная область соответствует ударной работе сердца, заштрихованная — потенциальной энергии.
ЛЖ — левый желудочек; КДО — объем левого желудочка в конце диастолы; КСД — давление в левом желудочке в конце систолы; КСО — конечный систолический объем, объем левого желудочка в конце систолы; УО — ударный объем, вычисляется путем вычитания КСО из КДО.

Рисунок 2 - Взаимосвязь между показателями объема и давления в левом желудочке сердца (параметры ЛЖАВ)

В литературе имеются немногочисленные данные об изучении показателей ЛЖАВ при различных заболеваниях. Так, обследование пациентов с ожирением показало, что, несмотря, на изменения со стороны артериального русла, структуры и функции ЛЖ, увеличение показателей E_A и E_{LV} в покое, индекс E_A/E_{LV} у них сохраняется в пределах референсных значений, независимо от размеров тела [265, 325].

Исследование индекса E_A/E_{LV} у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа также не выявило отклонений от референсных показателей. Но в подгруппе пациентов с субклиническим снижением систолической функции ЛЖ было установлено повышение показателя $E_{LV,}$ что свидетельствует об увеличении жесткости миокарда и уменьшении его систолической эластичности, а также имеет плохое прогностическое значение [140].

Оценка индекса E_A/E_{LV} при первичном гипотиреозе показала, что его нарушение зависит от степени декомпенсации заболевания, а медикаментозная терапия левотироксином уменьшает выраженность этих нарушений, но не устраняет их [153].

В работе Богомаз А.В. установлено, что при АГ I и II стадий 63 % больных имеют нарушение в работе сердечно-сосудистой системы в виде снижения индекса $E_A/E_{LV}<0,5$, а независимыми предикторами сниженного индекса E_A/E_{LV} являются комплексные характеристики артериальной ригидности (центральное систолическое АД и индекс прироста) [36, 37].

В других работах показано, что при АГ индекс E_A/E_{LV} находится в пределах референсных значений, при этом показатели E_A и E_{LV} у них выше по сравнению с лицами с нормальным АД и выявлены гендерные различия. [112, 208].

В исследовании, проведенном Antonini–Canterini F. и соавторами, установлено, что повышение индекса E_A/E_{LV} является значимым предиктором пятилетней смертности у пациентов, которые перенесли ИМ [251].

Кроме этого оценка показателей ЛЖАВ позволяет уточнить и детализировать механизмы развития ХСН, которая является итогом сердечно-сосудистого континуума. В работах указано, что при ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ выявлено снижение показателей E_{LV} и E_A, что обусловлено снижением УО, повышением ЧСС и периферического сопротивления. Все это отражает снижение функциональных способностей и эффективности работы сердца [26, 114, 261].

ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и диастолической дисфункцией отмечается примерно у 40 % пациентов с ХСН и преимущественно встречается у пациентов с

АГ. В крупных эпидемиологических исследованиях с оценкой показателей ЛЖАВ у таких больных отмечалось содружественное повышение показателей E_A и E_{LV} и в результате сопоставимые показатели индекса E_A/E_{LV} с контрольной группой без АГ и ХСН [114, 208].

Учитывая написанное выше, предполагается, что исследование показателей ЛЖАВ при ИКМП позволит уточнить и тщательно проанализировать механизмы развития заболевания, что будет являться важным шагом в поиске эффективных методов диагностики, профилактики и лечения.

1.4. Нейроэндокринные факторы как маркеры сердечно-сосудистой дисфункции: клинически-диагностические аспекты и перспективы

Ранняя диагностика сердечно-сосудистой дисфункции позволяет своевременно начать адекватную терапию и профилактические мероприятия, что дает шанс тысячам пациентов вести полноценный образ жизни и препятствует развитию тяжелых осложнений, которые приводят к инвалидизации и смерти.

В связи с активным развитием в последние годы лабораторной диагностики, внимание исследователей концентрируется на поиске «идеального» биохимического маркера сердечно-сосудистой дисфункции. Биомаркеры – лабораторные показатели, которые могут быть объективно измерены и отражают биологические процессы в организме, происходящие в норме и при патологии. Они должны соответствовать требованиям концепции SMART, быть чувствительными и специфичными (Specific and sensitive), измеряемыми (Measurable), доступными (Available and affordable), воспроизводимыми (Responsive and reproducible) и своевременными (Timely) [87].

Так как известно, что в сложные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой дисфункции уже на ранних стадиях заболевания вовлекаются различные нейроэндокринные факторы, определение их уровня может служить индикатором наличия/отсутствия патологии, показателем эффективности проводимой терапии, а также фактором для прогноза развития

осложнений и исхода заболевания. На роль таких биомаркеров в отношении сердечно-сосудистой дисфункции в настоящее время претендует большое количество веществ, идентификация которых базируется на современной теории патогенеза ССЗ [46, 81, 107, 121, 125, 158, 192, 215].

Наиболее изученными из них в настоящее время является семейство натрийуретических пептидов (NP), отсчет знаний о которых ведется с момента публикации статьи De Bold A.J. и соавторами в 1981 году. Сегодня данное семейство включает следующих основных представителей: предсердный (ANP), мозговой (BNP) и сосудистый (CNP) пептиды, которые секретируются предсердиями, желудочками и сосудистыми эндотелиальными клетками соответственно. Кроме этого, открыты еще несколько NP (дендроаспидный NP, уродилатин и остеокрин), но они изучены мало. Деградация NP осуществляется нейтральной эндопептидазой (энзим), в наибольшей концентрации содержащейся в эпителиальных клетках проксимального канальца почечного нефрона. В сосудах, почках, надпочечниках, легких и мозге выявлены рецепторы для NP - A, B и C.

NP оказывают следующие физиологические действия в организме: снижение системного давления крови и преднагрузки на сердце; поддержание баланса электролитного гомеостаза; подавление влияния симпатической нервной системы на сердечно-сосудистою систему; препятствие структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов [234, 285].

В настоящее время с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) можно исследовать уровни всех известных NP, но наиболее значимым для диагностико-прогностических целей представляется исследование BNP и его предшественника. Так как определение их концентрации может с высокой степенью чувствительности исключить наличие ХСН, а также выявлять лиц с ХСН и лиц, у кого ХСН может развиться в ближайшем будущем [228]. Кроме этого, оценка уровня BNP важна для дифференциальной диагностики генеза одышки [16, 89, 336]. Концентрация BNP и NT-proBNP в крови также способна объективно отражать тяжесть состояния пациентов с различными ССЗ [6, 67, 128,

180, 341]. Кроме этого, определение уровней BNP и NT-proBNP в настоящее время используют при оценке прогноза у больных ИМ, ХСН, стенозом устья аорты, гипертрофической кардиомиопатией, АГ, инфекционным эндокардитом, тромбоэмболией легочных артерий и правожелудочковой недостаточности в результате легочной патологии, первичной легочной гипертензией и ряде других клинических ситуаций, а также в кардиохирургической практике [45, 70, 101, 181, 194, 219]. В последнее время делаются попытки использовать BNP и NT-proBNP для мониторинга медикаментозной терапии, особенно у больных ХСН [210, 258, 289, 309]. Продемонстрирована возможность использования BNP для лечения ХСН с благоприятным эффектом. [222, 328, 329].

Но, несмотря на то, что BNP и его предшественник зарекомендовали себя в качестве надежных биомаркеров при ССЗ и определение их уровней включено с 2008 года в рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК), а с 2012 года в национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН [142, 234], все же остается множество нерешенных вопросов их использования в диагностических и прогностических целях. Следовательно, поиски высокоинформативных биомаркеров продолжаются и на эту роль согласно современным исследованиям претендуют множество нейроэндокринных факторов, в том числе MT и ADM.

MT был открыт в 1958 году Лернером А.Б. и представляет собой производное серотонина, который синтезируется в эпифизе из аминокислоты триптофана. Суточная динамика его синтеза и секреции характеризуется высоким уровнем ночью и низким уровнем днем [3, 40, 291]. Физиологическое воздействие этого гормона на организм весьма многогранно. Но наиболее широкую популярность получили работы, исследующие его биоритмологическую активность, так как он участвует в синхронизации биологических ритмов и является универсальным эндогенным адаптогеном. На протяжении эволюции в биосистемах человеческого организма выработались и закрепились в генетическом аппарате закономерности изменения физиологических и

биохимических процессов во времени. Следует отметить, что биоритмы обеспечивают координацию гомеостаза, тесно связаны с ритмами труда и отдыха, что определяет состояние здоровья человека. Доказано, что рассогласование биоритмов приводит к развитию патологических состояний [47, 54]. Следовательно, учет и использование биоритмологических особенностей пациентов может улучшить качество диагностики патологических состояний, повысить эффективность лечебных мероприятий и их безопасность.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что МТ выполняет также терморегуляционную, антиоксидантную, иммуномодулирующую, антистрессорную и регуляторную функции, оказывает противовоспалительное, антигипертензивное, антиапоптотическое и антиреконструкционное действия [21, 22, 41, 262, 263]. Многообразие этих эффектов вовлекает его в патогенез ССЗ, что определяет пристальное внимание исследователей к его клинико-диагностическому и прогностическому потенциалу.

Авторами отмечено, что уровень МТ изменяется у пациентов с различными формами ИБС. При этом одни исследователи установили, что чем тяжелее форма ИБС, выраженнее стеноз коронарных артерий и декомпенсация ХСН, тем ниже уровень МТ [41, 156]. Другие выявили, повышение его уровня при ИМ, причем степень его повышения зависела от длительности и выраженности болевого синдрома [157].

Показано компенсаторное повышение МТ в ответ на гипергликемию и дислипидемию, что позволяет использовать определение его уровня в качестве раннего диагностического маркёра метаболического синдрома. Доказано, что у пациентов с низким уровнем секреции МТ, риск развития метаболического синдрома достоверно выше, чем у не имеющих такового [66, 118].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях выявлено, что при АГ изменяется не только секреция МТ в целом, но и резко нарушается ритмика его продукции при отсутствии различий между дневными и ночными уровнями [98, 152].

Продемонстрировано, что у больных с ХСН уровень экскреции метаболита МТ (6-СОМТ) с мочой приблизительно в три раза ниже, чем в группе здоровых обследуемых [72]. Этот факт может играть важную роль в ее ранней диагностике. Таким образом, исследование связей уровня МТ с клинико-лабораторно-инструментальными показателями при ССЗ и трактовка полученных результатов являются важными задачами современной кардиологии.

На протяжении последних лет, преимущественно зарубежными учеными, все шире исследуются участие ADM в пато- и физиологических процессах в организме. Он является полифункциональным пептидом кальцитонинового суперсемейства и впервые был выделен японскими учеными K. Kitamura и соавторами в 1993 году у больных с феохромоцитомой как вещество с выраженным гипотензивным и натрийуретическим действием. Ген, отвечающий за кодировку ADM, экспрессируется в надпочечниках, сердце, легких, почках и жировой ткани, но в наибольшем количестве ADM продуцируется эндотелиальными клетками сосудов. К его основным эффектам относятся: вазодилатация, стимуляция диуреза и натрийуреза, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов, индукция ангиогенеза, подавление образования альдостерона, противовоспалительное действие, антиоксидантная активность и положительная инотропия [307, 317, 340].

Продемонстрировано, что уровень ADM в плазме крови существенно увеличивается у пациентов с острым ИМ, отрицательно связан с ФВ ЛЖ и его уровень на вторые сутки после перенесенного ИМ является независимым предиктором долговременной смертности. Сходные данные получены в другом исследовании и идентифицируют высокие уровни ADM у больных с острым ИМ как независимый предиктор кардиогенного шока и кратковременной летальности [296, 318]. Установлено, что при экспериментальной ХСН, в том числе ишемического генеза, экспрессия ADM возрастает и увеличивается его уровень в крови, причем пропорционально ее тяжести. Доказана вовлеченность ADM в развитие гипертрофии ЛЖ, что указывает на его участие в патогенезе АГ [137, 307].

Таким образом, приведенные выше данные и многие другие дают некоторое представление о широком спектре действия и потенциальных возможностях МТ и ADM и определяют актуальность дальнейшего их изучения.

1.5. Современное представление о сочетанной патологии: понятие о коморбидности

Изучение особенностей клиники, диагностики и лечения различных соматических болезней при их сочетании остается одной из актуальных проблем современной медицины. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента ассоциируется со снижением качества жизни, психологическим дистрессом, длительной госпитализацией, увеличением частоты осложнений и высокой смертностью, а также повышением стоимости медицинского обслуживания. Вместе с тем персонализация лечения диктует необходимость глубокого понимания генеза основного и сопутствующих заболеваний, их причинных и патогенетических связей с целью оптимизации комплексной диагностики и рационализации лечения. Все эти вопросы долгое время оставались открытыми, пока в 1970 году американским исследователем и эпидемиологом Файнштейном А. не был предложен термин «коморбидность» (от лат. со - вместе, morbus - болезнь). По его мнению «коморбидность - любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента». Согласно этому определению, одному заболеванию (индексному) отводится центральное положение, а другим - второстепенное место, так как последние могут, либо не могут повлиять на течение и лечение основного заболевания. После открытия коморбидность начала широко изучаться, и была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления [93, 170]. Проблемой влияния коморбидности на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективности медикаментозной терапии, ближайших и отдаленных прогнозов у таких больных занимались талантливые

клиницисты и ученые различных медицинских специальностей во многих странах мира. Под их влиянием появилось множество синонимов у термина «коморбидность»: полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология, синдром перекреста. Кроме этого, за почти что 50 лет первичное определение термина «коморбидность» претерпело ряд изменений и в настоящее время наиболее часто используется следующее: «коморбидность - сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них» [80].

Проведенные исследования показывают, что основные причины развития коморбидных заболеваний можно разделить на две группы: внутренние и внешние. К внутренним причинам относится генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез ряда заболеваний, роль одной болезни как фактора риска другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях. Среди внешних причин основными являются: состояние экологии, образ жизни и социально-психологический статус, единый антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [164, 172, 193].

Несмотря на многочисленные исследования эпидемиологических, клинических, медико-экономических, генетических аспектов коморбидности хронических соматических заболеваний остается множество неразгаданных закономерностей этих сочетаний. В связи с этим важным направлением современной медицины остается раскрытие механизмов формирования коморбидной патологии.

Анализ данных литературы свидетельствует о высокой частоте сочетаний ИБС с ХОБЛ: от 47,5 % среди больных ХОБЛ до 61,7 % среди больных с ИБС [190, 315]. Социальными факторами, изменяющими стиль жизни и предрасполагающими к массовому распространению этих заболеваний, можно считать урбанизацию общества и нарушение экологического равновесия.

Сопутствующие этим процессам малоподвижный образ жизни, курение, неправильное питание традиционно являются факторами риска, как ИБС, так и ХОБЛ. Исследование коморбидного сочетания ИБС и ХОБЛ крайне актуально в настоящее время [27, 134, 233, 241]. Изучение патофизиологических особенностей возникновения, прогрессирования клинических проявлений данного сочетания является важным для совершенствования диагностических и профилактических мероприятий, а также поиска рациональных путей лечения.

Заключение по литературному обзору. ИКМП является важной и до конца не решенной проблемой современной кардиологии и социальной сферы, определяющей необходимость оптимизации методов ее диагностики и лечения. Анализ литературных данных свидетельствует о важности, информативности и перспективности исследования показателей обмена коллагена, ЛЖАВ и нейроэндокринных факторов при различных ССЗ с диагностическими и прогностическими целями. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сформировать четкое представление об их роли в развитии и прогрессировании ИКМП, что определяет актуальность цели и задач настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов

Данное клиническое исследование соответствует этическим принципам проведения медицинских исследований, сформулированных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр от 2008 года). Проведение исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России протокол № 11 от 6.11.2014 года. Все пациенты получили полную информацию об исследовании и дали осознанное письменное информированное согласие на добровольное участие в нем.

Работа выполнена в условиях кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ АО Городской клинической больницы № 4 имени В.И. Ленина и ее поликлиники в период с 2011 по 2016 годы. Для решения поставленных задач из 425 больных с хроническими формами ИБС и перенесенным Q-образующим ИМ, находящихся на стационарном лечении, после устной беседы и ретроспективной оценки, имеющейся у них медицинской документации, были отобраны пациенты, сформировавшие следующие группы.

В первую группу вошли 130 больных с ишемической кардиомиопатией (группа ИКМП).

Критерии включения в группу:

1) Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально),

2) систолическая дисфункция миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) < 40 %),

3) дилатация ЛЖ,

4) ХСН ФК II и выше,

5) атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарографии.

Во вторую группу вошли 110 пациентов с перенесенным ИМ с сохранённой

фракцией выброса ЛЖ (группа ПИМ-СФВЛЖ).

Критерии включения:

1) Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально),

2) сохраненная систолическая функция миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) > 50 %),

3) отсутствие признаков дилатации ЛЖ,

4) атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарографии.

Известно, что одной из основных проблем современной клиники внутренних болезней является сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний [93, 164]. Мы в своей работе, проводя отбор пациентов в описанные выше группы и детальный анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных для выявления сопутствующей патологии, обратили внимание на то, что достаточно часто у пациентов ИКМП в виде сопутствующей патологии встречается ХОБЛ. Так как кардиоваскулярная и бронхолегочная патология имеют общие патогенетические звенья, а проблема влияния коморбидности на патогенез и клиническое течение основного соматического заболевания является актуальной в настоящее время [190, 193, 241, 324], мы сформировали еще одну группу.

В третью группу вошли 42 пациента с ИКМП и сопутствующей ХОБЛ (группа ИКМП+ХОБЛ).

Критерии включения:

1) Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально),

2) систолическая дисфункция миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) < 40 %),

3) дилатация ЛЖ,

4) ХСН ФК II и выше,

5) атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарографии.

6) сопутствующий диагноз: ХОБЛ II – III стадий с хронической дыхательной недостаточностью (ДН) не выше II.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ и острые цереброваскулярные события давностью менее 6 месяцев, кардиохирургическое лечение в анамнезе, врожденные пороки сердца, острые инфекционные и воспалительные процессы и/или хронические воспалительные процессы в стадии обострения, эндокринная патология (декомпенсация сахарного диабета 2 типа, сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов), заболевания почек с нарушением их функцией - развитие признаков почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации - 60 мл/мин); заболевания печени с нарушением ее функций - развитие признаков печеночной недостаточности (повышение уровня печеночных ферментов в 3 раза и более), аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев, психические расстройства.

В группу контроля вошли 50 человек, которые проходили обследование в поликлинике ГБУЗ АО Городской клинической больницы № 4 имени В.И. Ленина в 2013-2016 годах согласно приказам «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3.12.2012 г. № 1006 н и от 03.02.2015 № 36 ан, и были признаны соматически здоровыми.

Исследование проведено в несколько этапов, его дизайн представлен на схеме 1.

Схема 1 - Дизайн исследования

I этап:

Первично было обследовано 425 больных с перенесенным Q-образующим ИМ, из которых затем с помощью критериев включения/исключения были отобраны и включены в исследование 130 пациентов с ИКМП, 110 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и 42 пациента с ИКМП+ХОБЛ.

II этап:

1. Проведение клинических и лабораторно-инструментальных диагностических мероприятий с целью подтверждения диагноза.
2. Проведение специальных диагностических исследований:

- Исследование показателей обмена коллагена (уровни TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, АТК I и III типов и показатель ОФИК),
- Исследование уровня NT-proBNP,
- Исследование уровня MR-proADM,
- Исследование уровня 6-COMT,
- Оценка биоритмологического стереотипа пациентов и субъективных характеристик сна,
- Изучение показателей ЛЖАВ.

III этап:

Изучение и сравнительный анализ результатов общеклинических и специальных диагностических исследований в исследуемых группах пациентов.

IV этап:

Разработка прогностического математического алгоритма расчета индивидуального риска развития ИКМП у больных в течение трех лет после перенесенного ИМ.

IV этап:

Повторное клинико-диагностическое обследование 58 пациентов из группы ПИМ-СФВЛЖ с целью оценки прогностической ценности предложенного математического алгоритма расчета индивидуального риска развития ИКМП у больных в течение трех лет после перенесенного ИМ.

Диагноз ИБС устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» (2013 год) Министерства здравоохранения Российской Федерации и формулировали по Международной классификации болезней (МКБ-10, Женева, 1992 год) [109]. Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 год) [142]. Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association - NYHA) (1994 год) [125].

Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливались по рекомендациям, представленным программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (GOLD, 2014 год) [59]. Диагностика ДН основывалась на классификации Дембо А.Г. (1975 год), модифицированной Шиком Л.Л. и Канаевым Н.Н. (1980 год), с учетом определения насыщения крови кислородом (SaO_2) при помощи пульсоксиметрии. Наличие дыхательной недостаточности констатировалось при SaO_2 ниже 95 % [59].

Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту (средний возраст в группе ИКМП составил 55,5 [43; 63] года, в группе ПИМ-СФВЛЖ – 56,5 [43; 64] года, в группе ИКМП+ХОБЛ – 54,8 [41; 63] года, в группе контроля – 53,2 [38; 56] года) и половому составу (группа ИКМП состояла из 105 (81 %) мужчин и 25 (19 %) женщин; группа ПИМ-СФВЛЖ состояла из 77 (76 %) мужчин и 23 (24 %) женщин; группа ИКМП+ХОБЛ состояла из 33 (89 %) мужчин и 4 (11 %) женщин, группа контроля состояла из 39 (78 %) мужчин и 11 (22 %) женщин). Значение p при межгрупповом сравнении было больше 0,05. По гендерному признаку основным контингентом, включенных в исследование пациентов, были мужчины, что согласуется с эпидемиологическими данными, представленными в литературе [186].

В таблице 1 приведены показатели роста, веса и индекса массы тела (ИМТ), площади поверхности тела (ППТ) пациентов в исследуемых группах.

Статистически значимых различий между группами по представленным показателям выявлено не было.

Таблица 1 - Антропометрические показатели в группах ПИМ-СФВЛЖ, ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130	ИКМП+ХОБЛ n=42
Рост, см	171,8 [154; 190]	173,6 [160; 186] p_1=0,897	175,0 [157; 188] p_1=0,889; p_2=0,946
Вес, кг	97,8 [73; 150]	94,7 [71; 140] p_1=0,837	95,8 [69; 137] p_1=0,733; p_2=0,897
ИМТ, кг/м^2	34,0 [29,4; 53,2]	31,6 [22,9; 45,9] p_1=0,871	31,3 [28,0; 49,7] p_1=0,952; p_2=0,936
ППТ, см^2	2,1 [1,8; 2,5]	2,2 [1,8; 2,6] p_1=0,976	2,1 [1,7; 2,5] p_1=0,949; p_2=0,921

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ,
p_2 - уровень статистической значимости различий с группой ИКМП.

В группе ИКМП жалобы на утомляемость предъявляли 130 (100 %) человек, одышку - 130 (100 %) человек, сердцебиение и перебои в сердце - 97 (75 %) человек, кашель - 98 (75 %) человек, невозможность находится в постели в горизонтальном положении, а с приподнятым головным концом или сидячим - 94 (72 %) человека, приступы удушья по ночам 118 - (91 %) человек, увеличение веса за последний месяц 23 - (18 %) человека, отеки нижних конечностей - 111 (85 %) человек, повышение АД - 9 (7 %) человек, боли в груди ангинозного характера - 76 (58 %) человек, плохой сон - 116 (89 %) человек.

В группе ПИМ-СФВЛЖ среди предъявляемых жалоб утомляемость встречалась у 91 (83 %) человек, одышка у 89 (81 %) человек, сердцебиение и перебои в сердце у 57 (52 %) человек, кашель у 11 (10 %) человек, невозможность находится в постели в горизонтальном положении, а с приподнятым головным концом или сидячим у 31 (28 %) человек, приступы удушья по ночам у 18 (16 %) человек, увеличение веса за последний месяц у 4 (4 %) человек, отеки нижних конечностей у 69 (63 %) человек, повышение АД у 106 (96 %) человек, боли в груди ангинозного характера у 98 (89 %) человек, плохой сон у 87 (78 %) человек.

В группе ИКМП+ХОБЛ среди предъявляемых жалоб утомляемость встречалась у 42 (100 %) человек, одышка у 42 (100 %) человек, сердцебиение и перебои в сердце у 32 (76 %) человек, кашель у 29 (69 %) человек (непродуктивный) и у 13 (31 %) человек (продуктивный), невозможность находится в постели в горизонтальном положении, а с приподнятым головным концом или сидячим у 33 (78 %) человек, приступы удушья по ночам у 38 (90,5 %) человек, увеличение веса за последний месяц у 4 (4 %) человек, отеки нижних конечностей у 38 (90 %) человек, повышение АД у 3 (9,5 %) человек, боли в груди ангинозного характера у 25 (60 %) человек, плохой сон у 39 (92 %) человек.

В таблице 2 приведена клиническая характеристика пациентов по группам. Представленные в таблице 2 данные показывают, что показателям длительности анамнезов ИБС и АГ, индекса курящего человека (ИКЧ) и количеству пациентов с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ группы ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ статистически значимо не различались.

В то же время, в группе ИКМП показатели длительности симптомов ХСН были статистически значимо выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Количество пациентов с тяжелыми стадиями ХСН и ее высоким ФК в группе ИКМП также статистически значимо превалировало над таковыми в группе ПИМ-СФВЛЖ. Результаты теста 6-МХ свидетельствуют о том, что в группе ИКМП дистанции, пройденные за 6 минут были статистически значимо короче, а, следовательно, толерантность к физическим нагрузкам была ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Количество пациентов без проявлений стенокардии и со 2 ФК стенокардии в группе ИКМП было статистически значимо больше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. В группе ИКМП количество пациентов с ФП статистически значимо было больше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ, а уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) были статистически значимо ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Кроме этого, при проведении объективной оценки тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния при ХСН (модификация Мареева В.Ю. 2000 год) (ШОКС), пациенты сравниваемых групп статистически значимо различались по количеству набранных баллов.

Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов в группах ПИМ-СФВЛЖ, ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130	ИКМП+ХОБЛ n=42
Длительность анамнеза ИБС, годы	5,1 [2; 14]	4,9 [2; 13] p_1=0,858	5,1 [3; 12] p_2=0,922
ФК стенокардии			
Без стенокардии, n (%)	12 (11%)	54 (41 %) χ^2=16,58; df=1; p_1<0,001	20 (48 %) χ^2=0,19; df=1; p_2=0,665
2, n (%)	25 (23%)	51 (39 %) χ^2=3,93; df=1; p_1=0,046	15 (35 %) χ^2=0,07; df=1; p_2=0,784
3, n (%)	73 (66%)	25 (20 %) χ^2=23,06; df=1; p_1<0,001	7 (17 %) χ^2=0,10; df=1; p_2=0,757
Длительность симптомов ХСН, годы	1,3 [1; 4]	2,8 [1; 6] p_1=0,006	3,1 [1; 5] p_2=0,941
Стадия ХСН (по NYHA)			
I-IIA, n (%)*	81 (74%)	27 (21%) χ^2=25,59; df=1; p_1<0,001	5 (12 %) χ^2=0,18; df=1; p_2=0,278
II Б-III, n (%)	29 (26%)	103 (79%) χ^2=20,72; df=1; p_1<0,001	37 (88 %) χ^2=0,56; df=1; p_2=0,454
ФК ХСН			
2, n (%)	53 (48 %)	7 (5 %) χ^2=34,94; df=1; p_1<0,001	1 (2 %) χ^2=0,60; df=1; p_1=0,439
3, n (%)	40 (36 %)	81 (62 %) χ^2=5,41; df=1; p_1=0,020	18 (43 %) χ^2=1,43; df=1; p_1=0,233
4, n (%)	17 (16 %)	42 (33 %) χ^2=5,56; df=1; p_1=0,017	23 (55 %) χ^2=2,6; df=1; p_1=0,106
Тест 6-МХ, м	273,5 [61; 434]	169,7 [38; 368] p_1<0,001	158,2 [41; 349] p_2=0,681
ШОКС, баллы	4,8 [1; 13]	9,2 [4; 15] p_1<0,001	9,6 [5; 18] p_2=0,469
Длительность АГ в анамнезе, годы	14,2 [2;30]	14,1 [3; 25] p_1=0,809	13,3 [2; 25] p_2=0,907
САД, мм рт. ст.	146,2 [125; 170]	98,5 [80; 130] p_1<0,001	95,3 [75; 130] p_2=0,781
ДАД, мм рт. ст.	88,7 [80; 100]	65,8 [60; 85] p_1<0,001	67,2 [60; 80] p_2=0,804
ФП, n (%)	31 (25 %)	62 (48 %) χ^2=4,29; df=1; p_1=0,038	19 (45 %) χ^2=0,03; df=1; p_2=0,867
Курение на момент исследования, n (%)/ анамнез курения, n (%)	63 (57 %)/ 8 (7 %)	82 (63 %)/ 8 (6 %)	37 (88 %)/ 5 (12 %)
Индекс курящего человека (пачка/лет)	23,6 [10; 34]	24,3 [12; 32] p_1=0,826	36,4 [22; 48] p_2<0,001
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	75 (68 %)	94 (72 %) χ^2=0,08; df=1; p_1=0,771	29 (70 %) χ^2=0,03; df=1; p_2=0,867

Примечание:

p_1 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ,

p_2 - уровень статистической значимости различий с группой ИКМП,

* - для группы ИКМП только II А стадия ХСН.

Группы ИКМП и ИКМП+ХОБЛ статистически значимо различались по показателю ИКЧ, по остальным представленным в таблице 2 показателям статистически значимых различий не выявлено.

В группе ИКМП+ХОБЛ согласно данным спирографического исследования у 23 (55 %) пациентов была выявлена II стадия ХОБЛ (объем форсированного выдоха в сек/форсированная жизненная емкость легких ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ)<70 %, $ОФВ_1$ в пределах от 50 % до 80 %) и у 19 (45 %) больных – III стадия ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 70 %, $ОФВ_1$ в пределах от 30 % до 50 %) с хронической ДН не выше II.

Исследуемые группы были сопоставимы и однородны по общеклиническим лабораторным показателям.

Всем больным проводилось медикаментозное лечение ИБС и ХСН в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК и ОССН: β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, мочегонные препараты, антогонисты альдостерона, сердечные гликозиды, антиагреганты, гиполипидемические и кардиопротективные препараты [109, 142].

Все пациенты с ХОБЛ получали стандартные схемы лечения, предусмотренные GOLD, 2014 года пересмотра: антихолинэргические препараты и β_2-агонисты длительного действия, комбинированные бронходилататоры короткого действия по требованию [59].

2.2. Методы исследования

На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, в которой отмечались предъявляемые жалобы, детали анамнеза, результаты физикального осмотра, общеклинических и специальных лабораторно-инструментальных методов обследования. Выявлялись возможные факторы риска развития заболевания: отягощенность семейного анамнеза по ССЗ (опросник «Семейный анамнез») [50], курение, прием алкоголя, сопутствующая патология. За курящих принимались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки.

Анамнез курения рассчитывался в единицах «пачки/лет»: ИКЧ=(N×n)/20, где N – количество сигарет выкуриваемых в день; n – длительность стажа курения (лет); 20 – количество сигарет в одной пачке [49].

При проведении физикального осмотра производили определение частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса на периферических артериях, измерение САД и ДАД на обеих руках, аускультацию сердца и легких, антропометрию с последующим расчётом ИМТ и ППТ по формулам: ИМТ=вес (кг)/рост^2 (м), ППТ=0,007184 × вес (кг)^{0,425} × рост (см)^{0,725}[277].

ФК ХСН выставляли с учетом количества баллов по ШОКС и результатов теста 6-МХ [125, 142].

Оценка одышки у пациентов с ХОБЛ производилась с использованием mMRC-шкалы и CAT-теста [59].

Всем пациентам (100 %) проводились лабораторно-инструментальные исследования необходимые для постановки диагноза в соответствии с действующими рекомендациями.

2.2.1. Специальные методы исследования

2.2.1.1. Инструментальные методы исследования

Расчет ОФИК миокарада ЛЖ производился по формуле разработанной Shirani J. и соавторами на основании показателей общего вольтажа комплекса QRS в двенадцати стандартных отведениях ЭКГ, роста пациента и показателя ММЛЖ по данным ЭхоКГ (по формуле Penn Convention):

ОФИК (%)$= \left(1 - 1{,}3 \times \frac{\text{общий } QRS\text{(мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}}\right) \times 100,$ где ОФИК — объемная фракция интерстициального коллагена, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ [380].

Референсными значениями ОФИК считался диапазон 2-6 % [331].

На основе показателей ЭхоКГ производился расчёт показателей ЛЖАВ. Индекс E_A/E_{LV} рассчитывали, как отношение E_A к E_{LV}, которые оценивались в

покое. E_A определяли по формуле КСД/УО. УО определяли при ЭхоКГ, а КСД было рассчитано по формуле 0,9×САД, измеренное во время выполнения ЭхоКГ механическим тонометром в плечевой артерии. E_{LV} рассчитывали по формуле КСД/КСО.

Референсными значениями индекса E_A/E_{LV} считался диапазон 0,5 – 1,2.

Энергетические параметры ЛЖ описывали следующими показателями:

- внешняя работа ЛЖ (работа ЛЖ по выбросу, кинетическая энергия) (stroke work – SW): SW=КСД×УО;
- потенциальная энергия (potential energy - PE): PE=(КСД×КСО)/2-(КДД×КСО)/4;
- область давление-объем (pressure-volume area – PVA) PVA = SW+PE;
- механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA) [290, 334].

Кроме этого, проводился анализ продольного движения миокарда ЛЖ с использованием методики ТДЭхоКГ [13, 206]. В верхушечном доступе в четырехкамерной позиции контрольный объем ТДЭхоКГ (5×8 мм) размещали в наиболее яркой цветовой зоне латеральной части фиброзного кольца митрального клапана и записывали наиболее четко визуализируемые 3-6 сердечных цикла, в которых замерялись скоростные (скорость систолического пика (Sm) (см\с), скорости пиков раннего (Em) (см\с) и позднего (Am) диастолического расслабления (см\с)) и временные параметры (IVRT - время изоволюметрического расслабления ЛЖ, IVCT - время изоволюметрического сокращения ЛЖ, ET - время изгнания крови из ЛЖ), а затем рассчитывались их средние значения [8, 30].

Так же вычисляли модифицированный миокардиальный рабочий индекс Tei ЛЖ по графику полученному от латеральной части митрального фиброзного кольца по формуле: (a-b)/b, где a (мс) - продолжительность интервала от конца волны Am до начала волны Em, b (мс) – время выброса крови в систолу, соответствует времени систолической волны (Sm) (рис. 3) [295, 308].

Выбор показателей от латеральной части фиброзного кольца объясняется большей скоростью и амплитудой его движения относительно медиальной части и анатомической точностью ориентиров. Следует также отметить, что проведение

исследования со стороны межжелудочковой перегородки (МЖП) менее информативно. Это связано с преобладанием в МЖП циркулярных миокардиальных волокон, влиянием на экскурсию МЖП перемещений сердца в грудной клетке и сокращений правого желудочка [257, 292].

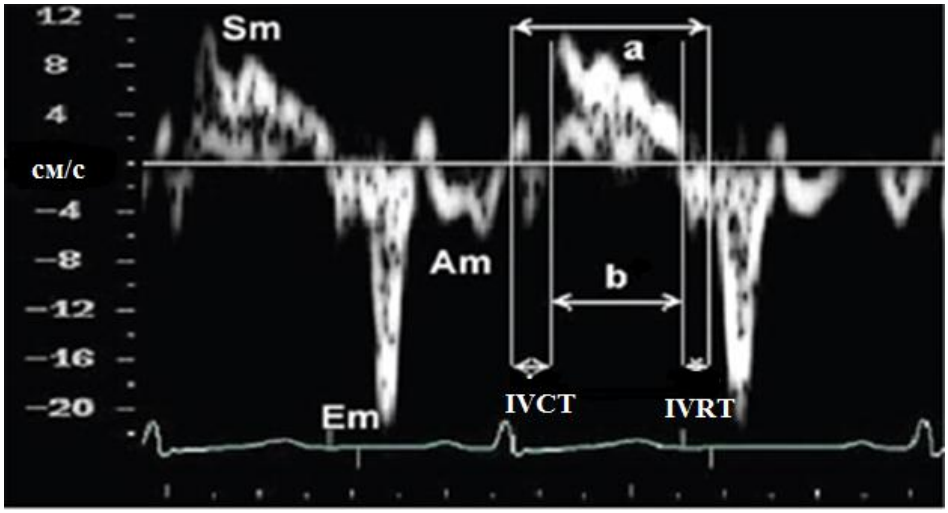


Рисунок 3 - Принцип расчёта модифицированного индекса Tei по графику ТДЭхоКГ

2.2.1.2. Лабораторные методы исследования

В лаборатории кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России было выполнено определение в сыворотке крови уровней NT-proBNP, TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, АТК I и III типов методом ИФА и уровня MR-proADM методом иммунофлуоресцентного анализа с учетом рекомендуемой производителем реактивов технологией. Анализ уровней исследуемых биохимических показателей производился с использованием следующих тест-систем:

- N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа B (пг/мл), «Biomedica NT-proBNP», «Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG» (Австрия),
- Проадреномедуллин (нмоль/л), «BRANMS MR-proADM KRYPTOR» (Германия),

- Трансформирующий фактор роста-β_1 (нг/мл), «Human TGF-β1» «Bender MedSystems» (Австрия),
- Матриксная металлопротеиназа-1 (нг/мл), «MMP-1 ELISA» «Bender MedSystems» (Австрия),
- Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (нг/мл), «Human TIMP-1 ELISA» «Bender MedSystems» (Австрия),
- Аутоантитела к коллагенам I и III типов, «Имтек» (Москва).

Для вычисления средних показателей титра АТК I и III типов в группе пациентов использовалась функция среднего геометрического значения с помощью программы Microsoft Excel 2010 по следующей формуле: Lg x геом.=lgx1+lgx2+lgx3+…+lgxn/n, где x геом. – среднее геометрическое значение титров антител, x1-xn – титры антител, n – количество сывороток крови. Для удобства расчетов средние величины были приведены к десятичному логарифму. Затем для наглядности и удобства восприятия информации возвращались к абсолютным цифрам. Для каждой средней геометрической величины была подсчитана ошибка средней величины.

Содержание МТ у пациентов определялось по уровню его основного метаболита – 6-СОМТ в образцах утренней мочи методом ИФА с использованием коммерческой тест-системы «BÜHLMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Швейцария). Выбор 6-СОМТ в качестве маркера уровня МТ базировался на том, что при определении МТ в сыворотке крови забор проб необходимо проводить в 02.00, а это причиняет неудобства как обследуемому, так и исследователю. Поэтому широкое распространение получил метод фиксированного наблюдения, связанный с определением ночной экскреции 6-СОМТ. Доказано, что ночная экскреция 6-СОМТ с мочой, измеренная в 08.00, отражает ночное содержание МТ в крови, измеренное в 02.00 [22, 72]. Мочу пациентов собирали в течение ночи в интервале между 23.00 и 08.00 часами, что не нарушало их сон. В связи с тем, что продукция МТ носит светозависимый характер, то перед назначением анализа пациентов предупреждали о недопустимости включения источников света в течение ночи, в которую проводился сбор пробы. Обследуемые не принимали

лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на продукцию МТ (бензольные производные диазепина, нейролептики, антидепрессанты).

2.2.1.3. Психодиагностические методы исследования

Определение биоритмологичского стереотипа пациентов проводили с использованием теста Хорна-Остберга [195, 243, 294].

Пациентам предъявляли опросник и давали инструкцию: «Пожалуйста, внимательно прочитайте вопросы и ответьте на них в порядке нумерации. На каждый вопрос нужен отдельный, не зависящий от других вопросов ответ. Не возвращайтесь назад, чтобы проверить свой предыдущий ответ. Все вопросы снабжены набором ответов, отмечайте галочкой только один ответ на один вопрос».

Перечень вопросов теста приведен в приложении 1.

Интерпретация полученных данных:

Ярко выраженный утренний тип более 69 баллов

Слабо выраженный утренний тип 59 - 69 баллов

Индифферентный тип 42 - 58 баллов

Слабо выраженный вечерний тип 31 - 41 балла

Ярко выраженный вечерний тип менее 31 балла.

Для удобства сравнения групп, в рамках нашего исследования, было целесообразно выделить только три основных биоритмологических типа (утренний, индифферентный и вечерний), объединив вместе подгруппы с ярко выраженными и слабовыраженными характеристиками биоритмологических типов в соответствующие группы.

С целью выявления жалоб, обследуемых пациентов на качество ночного сна, применялась анкета, разработанная и валидизированная сотрудниками Сомнологического центра Минздрава России и курса сомнологии при кафедре неврологии факультета постдипломного образования Московской медицинской

академии им. Сеченова, состоящая из 6 пунктов, относящихся к различным фазам ночного сна от периода засыпания до утреннего пробуждения (табл. 3).

Таблица 3 - Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (модификация анкеты Шпигеля)

Скорость засыпания	Очень долго (1)	Долго (2)	Средне (3)	Недолго (4)	Мгновенно (5)
Продолжи-тельность сна	Очень короткий (1)	Короткий (2)	Средний (3)	Долгий (4)	Очень долгий (5)
Глубина сна (количество ночных пробуждений)	Очень часто (1)	Часто (2)	Нечасто (3)	Редко (4)	Нет (5)
Качество сна	Очень плохо (1)	Плохо (2)	Средне (3)	Хорошо (4)	Отлично (5)
Количество сновидений	Множественные (1)	Частые (2)	Умеренные (3)	Временами (4)	Нет (5)
Самочувствие после утреннего пробуждения	Очень плохо (1)	Плохо (2)	Средне (3)	Хорошо (4)	Отлично (5)

Данная анкета позволяет оценить качество сна пациентов по пятибалльной шкале для каждого пункта**.** Оценка качества сна проводилась путем суммирования баллов выставленных обследуемым по каждому пункту по следующей шкале: 22 балла и более - сон нормальный; 19-21 - пограничные значения; менее 19 - сон нарушен [168].

2.2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистических программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS Statistics 21 (IBM SPSS Inc., США), Microsoft Office Excel 2007 в соответствии с рекомендациями Ребровой О.Ю. [202].

Полученные в исследовании показатели представлены в виде значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (от 5 процентиля до 95 процентиля).

Проверку нормальности распределения полученных данных производили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий производили с использованием теста Левене. За статистически значимый уровень различий между исследуемыми явлениями принимали критический уровень менее 5 % ($p<0,05$).

В связи с тем, что в группах показатели имели распределение, отличающееся от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали критерий Манна-Уитни (U-критерий).

При сравнении качественных показателей использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Для классификации групп по их признакам использовался метод кластеризации - k-средних.

Математическое определение пороговых значений концентраций исследуемых биохимических показателей проводилось с помощью построения ROC-кривых.

Частоты встречаемости определенных событий сравнивали с помощью критерия Фишера. Абсолютные частоты изучаемого события распределялись в четырехпольную таблицу, пример которой представлен в таблице 4.

Таблица 4 - Четырехпольная таблица распределения частот событий (пример)

Событие / группы исследуемых	Событие	Отсутствие события
больные	A	B
контроль	C	D

Примечание: A, Б, C, D – абсолютные частоты встречаемости события у больных и лиц из группы контроля соответственно.

С использованием четырехпольной таблицы и соответствующих формул проводился расчет абсолютного риска (AP) развития события, повышения

абсолютного риска (ПАР) развития события в группе больных относительно группы контроля и доверительного интервала (ДИ) для ПАР; относительного риска (ОР) с расчетом ДИ по методу Katz, повышения относительного риска (ПОР) и отношения шансов (ОШ) с расчетом ДИ по методу Woolf. Ассоциацию события с риском заболевания оценивали следующим образом: при ОР < 1 - нет риска; 1,1 - 1,5 - низкий риск; 1,5 - 2 - средний риск; 2 - 2,5 – повышенный риск; > 2,5 - высокий риск.

Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

Для создания прогностического алгоритма наступления события для некоторого случая был использован метод логистической регрессии. Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывали по формуле

$p=1/(1+e^{-z})$,

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + ... + b_n \times X_n + a$,

e – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72;

$X_{1, 2} \ldots n$ — значения независимых переменных;

$b_{1, 2} \ldots n$ — коэффициенты,

a — некоторая константа.

Если, при введении в формулу переменных, показатель p принимает значение более 0,5, то можно предположить, что событие наступит; при p менее 0,5 предполагается отсутствие наступления события.

С использованием соответствующих формул в работе рассчитывалась диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, точность, прогностичность положительного результата и прогностичность отрицательного результата предложенного алгоритма, а также производилась оценка его диагностической эффективности с использованием ROC-анализа.

ГЛАВА 3. Клинико-диагностическое значение исследования показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с

перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

3.1.Исследование показателей маркеров обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Для решения первой задачи и комплексной оценки состояния коллагенового обмена в исследуемых группах были определены концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена (TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, АТК I типа и АТК III типа) и рассчитан показатель ОФИК миокарда ЛЖ (табл. 5).

Таблица 5 - Показатели обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель / Группа	Контроль n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
TGF-β_1, нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	32,5 [12,2; 55,7] $p_1<0,001$	24,2 [8,9; 45,5] $p_1<0,001$, $p_2=0,003$
MMP-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	4,3 [3,6; 5,4] $p_1=0,027$	18,4 [12,3; 23,5] $p_1<0,001$,$p_2<0,001$
TIMP-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	348,1 [277,3; 405,4] $p_1<0,001$	228,1 [193,7; 234,5] $p_1=0,011$, $p_2<0,001$
MMP-1/ TIMP-1	0,018 [0,016; 0,024]	0,012 [0,009; 0,018] $p_1=0,016$	0,085 [0,051; 0,124] $p_1<0,001$, $p_2<0,001$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	11,6 [7,1; 15,6] $p_1<0,001$	8,2 [5,7; 12,3] $p_1<0,001$, $p_2<0,001$

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных ПИМ-СФВЛЖ.

Анализ полученных результатов показал, что в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ статистически значимо повышены уровни всех сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля. При этом уровень TGF-β_1,

отражающего пролиферативную активность фибробластов при трансформации их в миофибробласты [56, 160], в группе ИКМП был статистически значимо (p=0,003) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. При оценке уровней ММР-1, которая участвует в деградации коллагеновых нитей, у больных сравниваемых групп выявлены статистически значимые различия. В группе ИКМП данный показатель был статистически значимо (p<0,001) выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Известно, что активность ММР-1 контролируется и ингибируется ее естественным антагонистом TIMP-1 [25]. В нашем исследовании в группе ИКМП показатели уровня TIMP-1 были статистически значимо (p<0,001) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. В норме процессы синтеза и деградации коллагена в тканях уравновешены благодаря сбалансированному действию систем ММР (распад коллагена) и TIMP (подавление распада коллагена) [188]. Обращает на себя внимание статистически значимые различия в показателях соотношения ММР-1/TIMP-1 у больных сравниваемых групп и их отличие от контрольных значений. Так, в группе ИКМП медиана и интерпроцентильные размахи соотношения ММР-1/TIMP-1 составили 0,085 [0,051; 0,124], что было статистически значимо (p<0,001) выше по сравнению с группой ПИМ-СФВЛЖ - 0,012 [0,009; 0,018]. Это говорит о разнонаправленном смешении баланса протеолиз-антипротеолиз в сравниваемых группах.

Показатели ОФИК, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ также статистически значимо (p<0,001 и p<0,001 соответственно) превышали контрольные значения. При этом в группе ПИМ-СФВЛЖ показатель ОФИК был статистически значимо выше (p<0,001), чем в группе ИКМП. Это говорит о более выраженном накоплении коллагена в миокарде пациентов с ПИМ-СФВЛЖ, чем у пациентов с ИКМП.

Выявленные изменения показателей обмена коллагена как в группе ПИМ-СФВЛЖ, так и в группе ИКМП говорят об активации процессов синтеза коллагена и могут свидетельствовать об избыточном фиброзообразовании во внеклеточном матриксе миокарда. На этом фоне в группе ИКМП выявлено более

выраженное, по сравнению с группой ПИМ-СФВЛЖ, повышение уровня ММР-1 и недостаточно высокие показатели ее ингибитора TIMP-1.

Таким образом, можно говорить о том, что в группе ПИМ-СФВЛЖ показатели обмена коллагена свидетельствуют об активации и преобладании процессов синтеза коллагена над его распадом. В то время как в группе ИКМП активация процессов образования коллагена во внеклеточном матриксе, сочетается с большей, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ, активацией процессов деградации коллагена.

3.2. Содержание антител к коллагенам I и III типов у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Исследование коллагенового обмена в группах ИМП и ПИМ-СФВЛЖ было дополнено изучением содержания АТК I и III типов. Полученные результаты представлены в таблицах 6 и 7.

Выявлено, что в 100 % случаев сыворотки крови пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ были антителопозитивны в отличие от группы контроля, в которой у подавляющего большинства (98 % случаев) обследованных АТК I типа выявлено не было.

В группе ИКМП выявлена статистически значимо ($p=0,034$) более интенсивная выработка АТК I типа по сравнению с группой ПИМ-СФВЛЖ (1,94 (1/88) и 2,10 (1/126) соответственно). При этом в группе ИКМП количество больных со средним и высоким уровнями титра АТК I типа статистически значимо ($p=0,025$ и $p=0,046$ соответственно) преобладало над количеством пациентов с низким уровнем титра АТК I типа. В группе ПИМ-СФВЛЖ количество пациентов с низким уровнем титра АТК I типа статистически значимо ($p=0,029$ и $p<0,001$ соответственно) превалировало над количеством пациентов со средним и высоким титрами изучаемых АТК.

Таблица 6 - Распределение пациентов в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от титров АТК I типа

Титр АТК I типа	Контроль n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
1:50 (низкий)	1 (2 %)	59 (54 %)	29 (22 %) χ^2=11,63; df=1; p_3<0,001
1:100 (средний)	0	34 (31 %) χ^2=4,75; df=1; p_1=0,029	52 (40 %) χ^2=5,08; df=1; p_1=0,025 χ2=1,04; df=1; p_3=0,312
1:200 (высокий)	0	17 (16 %) χ^2=17,67; df=1; p_1<0,001, χ^2=4,62; df=1; p_2=0,031	49 (38 %) χ^2=3,96; df=1; p_1=0,046, χ^2=0,06; df=1; p_2=0,832, χ^2=8,59; df=1; p_3=0,003
Среднее геометри-ческое значение	0	1,94 (1/88)	2,10 (1/126) p_3=0,034

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой больных с титром АТК 1:50 в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных с титром АТК 1:100 в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

В группе ИКМП число пациентов имеющих высокий титр АТК I типа было статистически значимо (p=0,003) больше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. А в группе ПИМ-СФВЛЖ статистически значимо (p<0,001) было больше пациентов с низким титром АТК I типа, чем в группе ИКМП. Сравниваемые группы статистически значимо не различались по количеству пациентов со средним титром АТК I типа.

Из представленных в таблицы 7 данных видно, что АТК III типа также были выявлены у всех пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, при этом в сыворотках крови обследованных из группы контроля АТК III типа выявлено не было.

В группе ИКМП среднее геометрическое значение титра АТК III типа было статистически значимо (p=0,038) выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ и составило 2,21 (1/162) и 2,14 (1/139) соответственно. При этом в группе ИКМП число пациентов имеющих высокий титр АТК III типа было статистически значимо (p=0,023) больше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Количество пациентов, имеющих средний уровень титра АТК III типа было статистически значимо (p=0,002) больше в группе ПИМ-СФВЛЖ, чем в группе ИКМП. Низкий уровень титра АТК

III типа выявлен у 8 (6 %) пациентов с ИКМП, а в группе ПИМ-СФВЛЖ такие пациенты не встречались.

Таблица 7 - Распределение пациентов в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от титров АТК III типа

Титр АТК III типа	Контроль, n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
1:50 (низкий)	0	0	7 (5 %) χ^2=5,78; df=1;p_3=0,016
1:100 (средний)	0	67 (61%) χ_2=54,38; df=1;p_1<0,001	38 (29 %) χ^2=18,39; df=1;p_1<0,001 χ^2=9,45; df=1;p_3=0,002
1:200 (высокий)	0	43 (39%) χ_2=36,96; df=1; p_2<0,001 χ_2=3,51; df=1; p_3=0,06	85 (66 %) χ^2=51,37; df=1; p_1<0,001 χ^2=12,38; df=1; p_2<0,001 χ^2=5,15; df=1; p_3=0,023
Среднее геометри-ческое значение	0	2,14 (1/139)	2,21 (1/162) p_3=0,038

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой больных с титром АТК 1:50 в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных с титром АТК 1:100 в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

Сравнительный анализ внутри исследуемых групп показал, что в группе ИКМП представлен весь диапазон изучаемых титров АТК III типа, при этом количество пациентов с высоким титром АТК III типа было статистически значимо (p<0,001 и p<0,001 соответственно) больше, чем количество пациентов с низким и среднем титрами АТК III типа. В группе ПИМ-СФВЛЖ пациентов с низким титром АТК III типа выявлено не было, а количество пациентов со средним титром АТК III типа было статистически значимо (p<0,001) больше, чем количество пациентов с высоким титром АТК III типа.

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что общим признаком пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ является повышение титров АТК I и III типов, которые совместно с изменениями других показателей обмена коллагена свидетельствуют о нарушении его обмена. Полученные данные

требуют уточнения диагностических возможностей представленных маркеров. Для этого мы провели исследование связи показателей обмена коллагена с клиническими и анамнестическими особенностями пациентов в изучаемых группах.

3.3. Показатели обмена коллагена и результаты клинического обследования пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Основным аспектом, интересующим клиницистов в настоящее время, является уточнение патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний с целью поиска новых методов оценки характера их течения и выявления возможных предикторов тяжести. Далее представлены результаты исследования связей показателей обмена коллагена с клиническими данными пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

ХСН является одним из наиболее важных синдромов определяющих тяжесть больных с ССЗ [116, 142]. В таблице 8 приведены показатели маркеров обмена коллагена в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от стадии ХСН.

В группе ИКМП пациенты статистически значимо не различались в подгруппах в зависимости от стадии ХСН по уровню TGF-β_1 и показателю ОФИК. При этом в подгруппе ИКМП и ХСН II Б - III уровень TIMP-1 был статистически значимо ($p=0,008$) ниже, а уровень MMP-1 и показатель соотношения MMP-1/TIMP-1 выше, чем в подгруппе ИКМП и ХСН II А ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Это позволяет говорить об увеличении выраженности процессов деградации коллагена у больных ИКМП по мере нарастания тяжести ХСН на фоне высоких показателей фиброзообразования в миокарде.

Таблица 8 - Показатели обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от стадии ХСН

Пока-затель	Контроль	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
		I - II А n=81	II Б – III n=29	II А n=27	II Б – III n=103
TGF-β_1, нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	27,4 [12,2; 39,1] p_1<0,001	36,8 [21,7; 55,2] p_1<0,001, p_2=0,006	24,8 [8,9; 45,3] p_1<0,001	25,9 [10,6; 45,5] p_1<0,001, p_2=0,084
MMP-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	4,4 [4,1; 5,4] p_1<0,001	3,9 [2,9; 4,2] p_1=0,128, p_2=0,034	14,3 [8,1; 19,4] p_1<0,001	19,2 [16,9; 25,1] p_1<0,001, p_2<0,001
TIMP-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	298,6 [281; 303] p_1<0,001	385,6 [345,1; 423] p_1<0,001, p_2<0,001	226,2 [218,1; 239,3] p_1<0,001	206,3 [188,8; 209] p_1<0,001, p_2=0,008
MMP-1/ TIMP-1	0,018 [0,016; 0,024]	0,014 [0,013; 0,019] p_1=0,029	0,010 [0,007; 0,012] p_1<0,001 p_2<0,001	0,061 [0,033; 0,077] p_1<0,001	0,092 [0,076; 0,132] p_1<0,001, p_2<0,001
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	9,5 [6,8; 13,8] p_1<0,001	12,9 [7,5; 15,6] p_1<0,001, p_2=0,009	8,6 [5,9; 12,3] p_1<0,001	8,0 [4,9; 11,5] p_1<0,001, p_2=0,077

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ХСН I - II А стадиями в группе ПИМ-СФВЛЖ; с подгруппой ХСН II А в группе ИКМП.

В группе ПИМ-СФВЛЖ уровни TGF-β_1, TIMP-1 и показатель ОФИК были статистически значимо (p=0,006 и p=0,009 соответственно) выше, а уровень MMP-1 и показатель соотношения MMP-1/TIMP-1 статистически значимо (p=0,034 и p<0,001 соответственно) ниже в подгруппе пациентов с ХСН II Б - III относительно пациентов с ХСН I - II А. Это может свидетельствовать о параллельном нарастании тяжести ХСН и выраженности фиброзообразования в межклеточном матриксе миокарда у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ.

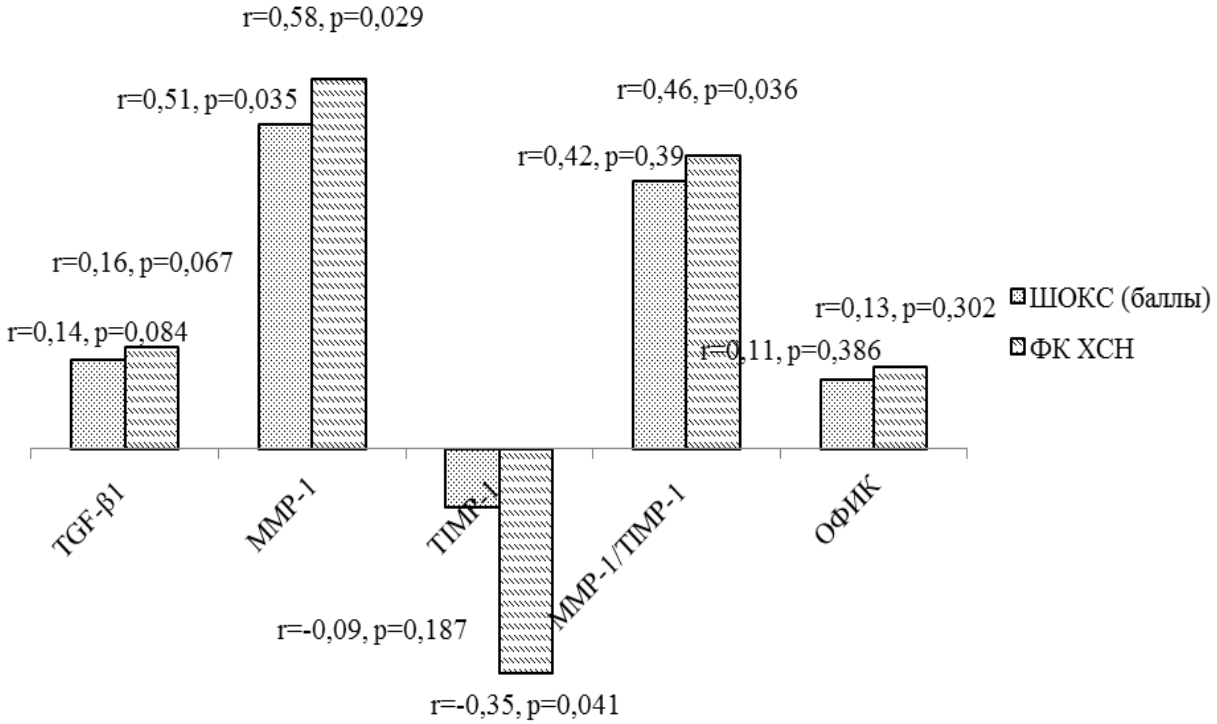


Рисунок 4 - Коэффициенты корреляций показателя ФК ХСН и суммарного балла по ШОКС с показателями обмена коллагена в группе ИКМП

Кроме этого, в группе ИКМП были выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи показателя ФК ХСН и суммарного балла по ШОКС с уровнем MMP-1 (p=0,029 и p=0,035 соответственно) и показателем соотношения MMP-1/TIMP-1 (p=0,036 и p=0,039 соответственно), а также статистически значимая отрицательная корреляционная связь показателя ФК ХСН с уровнем TIMP-1 (p=0,041) (рис. 4).

В группе ПИМ-СФВЛЖ были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателя ФК ХСН и суммарного балла по ШОКС с уровнем TGF-β_1 (p=0,19 и p=0,021 соответственно), показателем ОФИК (p=0,026 и p=0,028 соответственно) и обратные статистически значимые корреляционные связи с уровнем MMP-1 (p=0,038 и p=0,045 соответственно) (рис. 5).

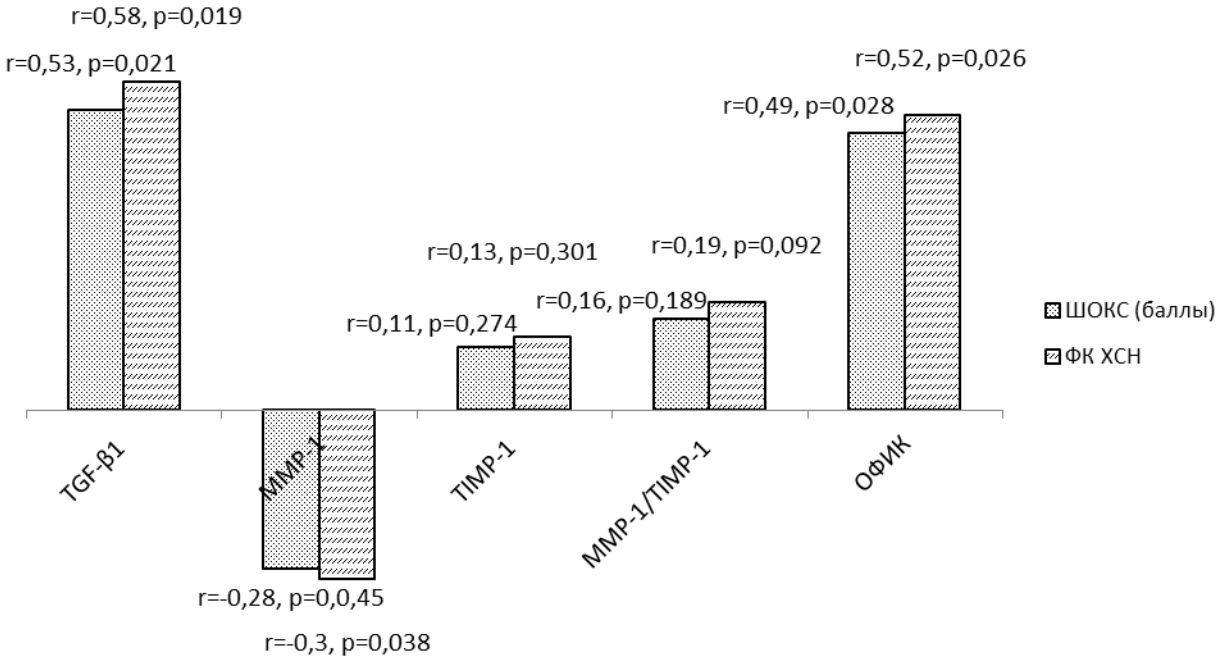


Рисунок 5 - Коэффициенты корреляций показателя ФК ХСН и суммарного балла по ШОКС с показателями обмена коллагена в группе ПИМ-СФВЛЖ

Выявленные связи показывают, что выраженность симптомов ХСН и степень ограничения физической активности как у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ зависит от состояния коллагенового обмена во внеклеточном матриксе миокарда.

Важным аспектом изучения диагностического значения показателей обмена коллагена является выявление их связей с данными ишемического анамнеза.

В обеих исследуемых группах выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи ФК стенокардии с уровнем TGF-β_1 и показателем ОФИК (табл. 9).

Таблица 9 - Результаты корреляционного анализа связи ФК стенокардии с показателями обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
TGF-β_1	r=0,54, p=0,005	r=0,37, p=0,043
ОФИК	r=0,51, p=0,003	r=0,33, p=0,027

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Полученные данные можно объяснить тем, что по мере нарастания фиброза во внеклеточном матриксе миокарда увеличивается жесткость стенки ЛЖ и коронарных артерий, нарушается их растяжимость и способность к дилатации, что ведет к снижению коронарного резерва и способствует ишемии миокарда, запуская порочный круг [196]. Как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ статистически значимых корреляционных связей ФК стенокардии с уровнями остальных биохимических маркеров обмена коллагена (MMP-1, TIMP-1) выявлено не было.

Статистически значимых связей между показателями обмена коллагена и длительностью анамнеза ИБС в обеих группах выявлено не было.

Представляет интерес исследование связи нарушения баланса обмена коллагена с наличием постоянной формы ФП у включенных в исследование больных, в связи с высокой распространенность ФП у больных ИБС [144]. Приведенные в таблице 10 данные показывают, что в подгруппе пациентов с ИКМП и ФП уровень MMP-1 и показатель соотношения MMP-1/TIMP-1 были статистически значимо ($p=0,032$ и $p=0,005$ соответственно) выше, чем в подгруппе пациентов с ИКМП и синусовым ритмом, что может говорить о более выраженном распаде коллагена во внеклеточном матриксе миокарда в подгруппе пациентов с ФП.

В группе ПИМ-СФВЛЖ наличие у пациентов постоянной формы ФП ассоциировалось со статистически значимо ($p=0,039$, $p=0,006$ и $p=0,037$ соответственно) более высокими уровнями TGF-β_1, TIMP-1 и показателем ОФИК, а также статистически значимо ($p=0,024$) более низким показателем соотношения MMP-1/TIMP-1, чем у пациентов с синусовым ритмом. Это может говорить о том, что у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ФП еще более выраженнее, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом, протекают процессы фиброзообразования в миокарде на фоне задержки распада коллагена.

В группе пациентов с ИКМП наличие ФП ассоциировалось со статистически значимо ($p=0,040$) более низким уровнем TIMP-1, а также статистически значимо ($p=0,032$ и $p=0,035$ соответственно) более высокими

показателями уровня ММР-1и соотношения ММР-1/TIMP-1, чем у пациентов с синусовым ритмом. Это может говорить о том, что у пациентов с ИКМП и ФП еще более выраженнее, чем у пациентов с ИКМП и синусовым ритмом, протекают процессы деградации коллагена на фоне фиброзообразования миокарда.

Таблица 10 - Показатели маркеров обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от наличия постоянной формы ФП

Пок-ль/ Группа	Контроль, n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110		ИКМП n=130	
		Синусовый ритм n=76	ФП n=31	Синусовый ритм n=81	ФП n=62
TGF-β_1, нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	28,6 [11,8; 45,9] p_1<0,001	38,1 [21,4; 56,2] p_1<0,001 p_2=0,039	23,5 [7,9; 39,5] p_1<0,001	22,7 [6,8; 36,4] p_1<0,001 p_2=0,061
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	4,3 [3,8; 5,4] p_1<0,001	3,9 [3,2; 4,3] p_1=0,025 p_2=0,402	17,2 [9,5;18,2] p_1<0,001	19,1 [11,3; 25,2] p_1<0,001 p_2=0,032
TIMP-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	301,6 [278,4; 313,5] p_1<0,001	356,1 [328,3; 416,0] p_1<0,001 p_2=0,006	238,6 [224,5; 245,1] p_1<0,001	217,4 [193,8; 230,8] p_1<0,001 p_2=0,040
ММР-1/ TIMP-1	0,018 [0,016; 0,024]	0,014 [0,012; 0,019] p_1=0,001	0,011 [0,007; 0,013] p_1=0,011 p_2=0,037	0,071 [0,032; 0,102] p_1<0,001	0,087 [0,047; 0,129] p_1<0,001 p_2=0,035
ОФИК, %	2,9 [0,9;4,9]	10,8 [7,1;13,28] p_1<0,001	12,6 [7,8; 16,4] p_1<0,001 p_2=0,024	8,6 [4,9; 12,3] p_1<0,001	8,1 [3,8; 11,9] p_1<0,001 p_2=0,238

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с синусовым ритмом в соответствующих группах.

Исходя из этого, можно предположить, что как у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ, так и у пациентов с ИКМП наличие фиброза во внеклеточном матриксе

миокарда может приводить к разобщению кардиомиоцитов и, как следствие, его структурной и электрической гетерогенности, способствуя развитию и поддержанию аритмии. У пациентов с ИКМП наличие разрушенных участков сети внеклеточного матрикса также способствует электрической неоднородности миокарда, увеличению скорости распространения волны возбуждения и активации эктопий, создавая благоприятные условия для возникновения ФП у данной категории больных [31, 64, 84, 94].

В обеих группах пациентов выявлена зависимость показателя ОФИК от длительности гипертонического анамнеза, о чем свидетельствуют представленные на рисунке 6 данные.

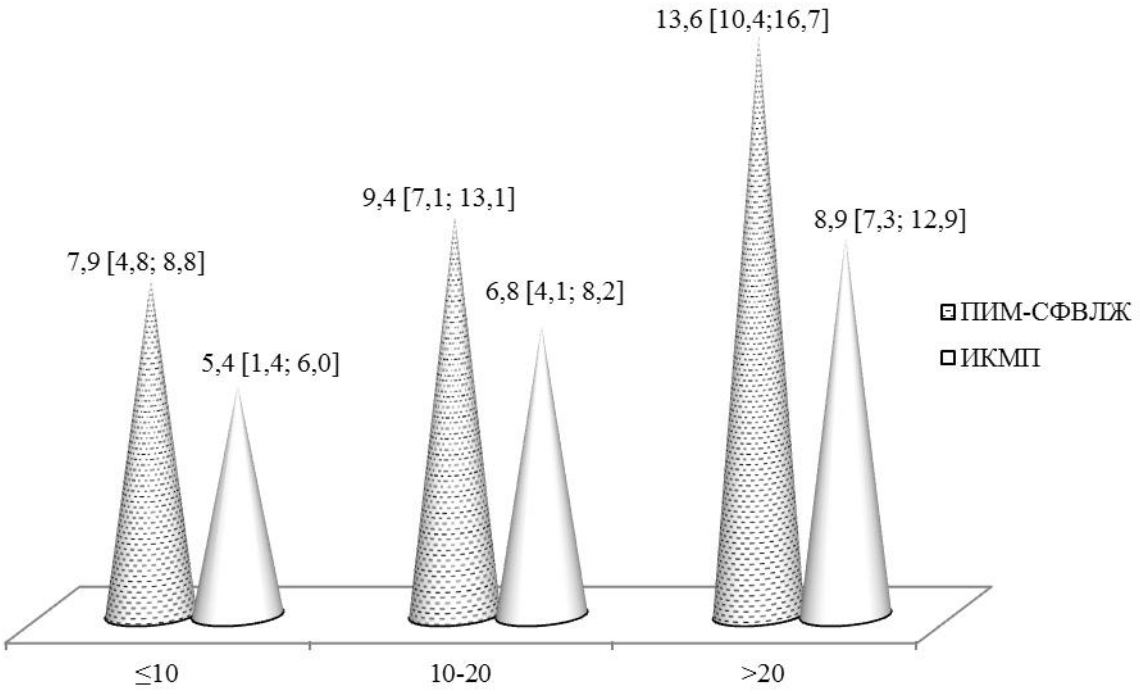


Рисунок 6 - Показатели ОФИК (%) в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП зависимости от длительности гипертонического анамнеза (годы)

В группе ПИМ-СФВЛЖ показатель ОФИК нарастал параллельно с длительностью гипертонического анамнеза. Так, показатель ОФИК в подгруппе пациентов с длительностью гипертонического анамнеза более 20 лет был статистически значимо ($p=0,002$ и $p=0,028$ соответственно) больше, чем в подгруппе с длительностью анамнеза от 10 до 20 лет и длительностью менее 10

лет. А в подгруппе пациентов с длительностью гипертонического анамнеза от 10 до 20 лет изучаемый показатель был статистически значимо (p=0,043) больше, чем в подгруппе пациентов с длительностью анамнеза менее 10 лет.

Также тенденция выявлена и в группе ИКМП, при этом показатели ОФИК у них были статистически значимо (p=0,034, p=0,017 и p=0,001 соответственно) меньше, чем у пациентов с ПИМ-СВФЛЖ в соответствующих подгруппах. Показатель ОФИК у пациентов с длительностью гипертонического анамнеза от 10 до 20 лет статистически значимо (p=0,026) превышал показатель в подгруппе пациентов с длительностью анамнеза менее 10 лет, а показатель ОФИК в подгруппе пациентов с длительностью гипертонического анамнеза более 20 лет статистически значимо (p=0,014 и p=0,037 соответственно) превышал показатели ОФИК в подгруппе с длительностью анамнеза менее 10 лет и с длительностью анамнеза от 10 до 20 лет.

Исследование показало, что в обеих группах пациентов уровни биохимических маркеров обмена коллагена не зависели от длительности гипертонического анамнеза, что можно объяснить включением других механизмов регуляции баланса коллагенообразования после перенесенного ИМ, а также особенностями развития и прогрессирования основного заболевания.

Далее была изучена связь показателей обмена коллагена с уровнями САД и ДАД в исследуемых группах.

В группе ИКМП выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь уровней САД и ДАД с уровнем ММР-1 (r=-0,40, p=0,032 и r=-0,48, p=0,025). Другие показатели обмена коллагена в данной группе статистически значимо не коррелировали с уровнями САД и ДАД.

В группе ПИМ-СФВЛЖ в результате корреляционного анализа выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровня САД и ДАД с уровнем TGF-β_1 и показателем ОФИК (САД r=0,38, p=0,038 и r=0,42, p=0,036 соответственно; ДАД r=0,30, p=0,041 и r=0,32, p=0,039 соответственно) и обратная статистически значимая корреляционная связь с уровнем ММР-1 (САД: r=0,29, p=0,043; ДАД: r=0,31, p=0,044).

У пациентов курильщиков или пациентов имеющих анамнез курения, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи ИКЧ с уровнями TGF-β_1 (r=0,24, p=0,043 и r=0,26, p=0,040 соответственно), ММР-1 (r=0,35, p=0,037 и r=0,29, p=0,045 соответственно), TIMP-1 (r=0,20, p=0,046 и r=0,19, p=0,048 соответственно) и ОФИК (r=0,28, p=0,045 и r=0,26, p=0,046 соответственно), что отражает вклад курения в развитие дисбаланса обмена коллагена и дестабилизации внеклеточного матрикса.

Учитывая то, что связи уровней АТК I типа и АТК III типа с клиническими проявлениями болезни у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ изучены недостаточно, мы в своей работе методом корреляционного анализа постарались выявить эти связи (табл. 11 и 12).

Таблица 11 - Результаты корреляционного анализа связей уровней АТК I типа и АТК III типа с клиническими данными в группе ИКМП

Клинико-анамнестические данные	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p коэффициента корреляции	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p коэффициента корреляции
	Титр АТК I типа		Титр АТК III типа	
Стадия ХСН	r=0,37	p=0,038	r=0,420	p=0,039
Суммарный балл по ШОКС	r=0,35	p=0,037	r=0,32	p=0,036
ФК ХСН	r=0,47	p=0,035	r=0,44	p=0,041
Длительность анамнеза ИБС	r=0,08	p=0,717	r=0,05	p=0,835
ФК стенокардии	r=0,29	p=0,043	r=0,34	p=0,038
ФП	r=0,42	p=0,027	r=0,39	p=0,027
Длительность гипертонического анамнеза	r=0,46	p=0,842	r=0,21	p=0,742
Уровень САД	r=0,04	p=0,846	r=0,04	p=0,875
Уровень ДАД	r=0,05	p=0,869	r=0,06	p=0,781
Индекс курящего человека	r=0,26	p=0,028	r=0,27	p=0,032

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Таблица 12 - Результаты корреляционного анализа связей уровней АТК I типа и АТК III типа с клиническими данными в группе пациентов с ПИМ-СФВЛЖ

Клинико-анамнестические данные	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p коэффициента корреляции	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p коэффициента корреляции
	Титр АТК I типа		Титр АТК III типа	
Стадия ХСН	r=0,36	p=0,046	r=0,32	p=0,047
Суммарный балл по ШОКС	r=0,32	p=0,043	r=0,36	p=0,042
ФК ХСН	r=0,34	p=0,036	r=0,37	p=0,039
Длительностьанамнеза ИБС	r=0,09	p=0,968	r=0,01	p=0,957
ФК стенокардии	r=0,50	p=0,023	r=0,47	p=0,028
ФП	r=0,33	p=0,038	r=0,29	p=0,046
Длительность гипертонического анамнеза	r=0,06	p=0,714	r=0,04	p=0,893
Уровень САД	r=0,02	p=0,985	r=0,05	p=0,945
Уровень ДАД	r=0,01	p=0,992	r=0,04	p=0,965
Индекс курящего человека	r=0,24	r=0,043	r=0,25	r=0,038

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Как демонстрируют приведенные в таблицах 11 и 12 данные, в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи титров АТК I типа и АТК III типа со степенью тяжести ХСН и ее ФК. Это можно объяснить тем, что в обеих группах происходит реструктуризация внеклеточного матрикса миокарда, которая является стимулом для выработки АТК.

Также в обеих группах выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи титров АТК I типа и АТК III типа с ФК стенокардии. Это можно объяснить тем, что ишемия миокарда не только запускает процесс нарушения баланса обмена коллагена, который ведет к перестройке внеклеточного матрикса, но затем постоянно стимулируют его, что в свою очередь индуцирует аутоиммунный ответ.

В исследуемых группах выявлены прямые статистически значимые связи наличия ФП с титрами изучаемых АТК. Можно предположить, что чем выраженнее нарушение обмена коллагена, являющееся субстратом для возникновения аритмии, тем более выражен иммунный ответ.

Кроме этого у пациентов курильщиков или пациентов имеющих анамнез курения в обеих группах выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи ИКЧ с титрами изучаемых АТК. Это еще раз подтверждает вклад курения в развитие дисбаланса обмена коллагена.

Титр изучаемых АТК в обеих группах не зависел от длительности ишемического и гипертонического анамнезов, уровней САД и ДАД.

Таким образом, установлены связи показателей обмена коллагена с клиническими данными пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

3.4. Сравнительная характеристика показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании хронической обструктивной болезнью легких

Согласно данным многочисленных исследований, в клинической практике имеет место высокая встречаемость сочетания сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, в частности, ИБС и ХОБЛ, причем подчеркивается наличие множество сложных патогенетических связей между ними [27, 134]. Закономерности такого сочетания и патогенетические особенности изучены недостаточно, а полученные результаты часто противоречивы. Это побудило нас оценить влияние сопутствующей патологии ХОБЛ на показатели обмена коллагена у пациентов с ИКМП.

Представленные в таблице 13 данные демонстрируют, что в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ уровни всех изучаемых показателей обмена коллагена статистически значимо превышали контрольные значения.

При сравнении групп между собой выявлено, что уровень ММР-1 и показатель соотношения ММР-1/TIMP-1 в группе ИКМП+ХОБЛ были

статистически значимо (p=0,037 и p=0,045 соответственно) выше, а уровень TIMP-1 статистически значимо (p=0,044) ниже, чем в группе ИКМП. Уровень TGF-β_1 и показатель ОФИК в сравниваемых группах статистически значимо не различались.

Таблица 13 - Показатели обмена коллагена в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель/ Группа	Контроль n=50	ИКМП n=130	ИКМП+ХОБЛ n=42
TGF-β_1, нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	24,2 [8,9; 45,5] p_1<0,001	20,8 [7,6; 42,4] p_1<0,001, p_2=0,074
MMP-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	18,4 [12,3; 23,5] p_1<0,001	20 [12,5; 25] p_1<0,001, p_2=0,037
TIMP-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	228,1 [193,7; 234] p_1=0,021	210 [184; 235] p_1<0,001, p_2=0,044
MMP-1/TIMP-1	0,018 [0,016; 0,024]	0,085 [0,051; 0,124] p_1<0,001	0,095 [0,053; 0,135] p_1<0,001, p_2=0,045
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	8,2 [4,1; 12,3] p_1<0,001	7,9 [3,5; 12,8] p_1<0,001, p_2=0,703

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой ИКМП.

Кроме этого, в группе ИКМП+ХОБЛ выявлены статистически значимые корреляционные связи стадии ХОБЛ с уровнем MMP-1 и уровнем TIMP-1 (r=0,37, p=0,040 и r=-0,42, p=0,039 соответственно). Это может говорить о прогрессировании распада коллагена во внеклеточном матриксе по мере увеличения тяжести изучаемой бронхолегочной патологии. Статистически значимых корреляционных связей стадии ХОБЛ с уровнями TGF-β_1 и показателем ОФИК выявлено не было.

В группе ИКМП+ХОБЛ абсолютно у всех (100 %) пациентов в сыворотки крови были выявлены АТК I типа и АТК III типа. Среднее геометрическое значение титра АТК I типа в группе ИКМП+ХОБЛ составило 2,14 (1/139), что

было статистически значимо (p=0,042) выше, чем в группе ИКМП - 2,10 (1/126). Среднее геометрическое значение титра АТК III типа в группе ИКМП+ХОБЛ составило 2,25 (1/180) против 2,21 (1/162) в группе ИКМП, что было статистически значимо (p=0,039) больше. Более выраженное антителообразование в группе ИКМП+ХОБЛ, относительно пациентов с изолированной ИКМП, отражающее нарушение коллагенового обмена, можно объяснить комплексным воздействием факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование сопутствующего заболевания ХОБЛ. Так, имеются данные, что компоненты сигаретного дыма могут преципитировать в ткани легких, оказывать воздействие на компоненты внеклеточного матрикса и активировать антительный ответ [19, 293]. Кроме этого бактериальная или вирусная инфекция при ХОБЛ приводит к снижению иммунной толерантности, способствуя развитию иммунного ответа против собственных антигенов [23, 276].

В группе ИКМП+ХОБЛ выявлены прямые статистически значимые связи ИКЧ с уровнями TGF-β_1 (r=0,29; p=0,038), ММР-1 (r=0,44; p=0,015), TIMP-1 (r=0,18; p=0,047) и показателем ОФИК (r=0,25; p=0,043), тирами АТК I типа (r=0,51; p=0,019) и АТК III типа (r=0,47; p=0,026), что подтверждает патогенетическое воздействие табачного дыма на обмен коллагена при изучаемой патологии [165, 166, 237, 247].

Таким образом, представленные выше данные говорят о том, что у пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ, так же как и у больных с изолированной ИКМП имеется дисбаланс в обмене коллагена. При этом у пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ процессы деградации коллагена на фоне повышенного фиброзообразования во внеклеточном матриксе миокарда более выражены, чем у пациентов с изолированной ИКМП, о чем свидетельствует высокий показатель активности ММР-1, а также повышенная продукция АТК I и III типов. Все это позволяет сделать вывод, что наличие сопутствующей ХОБЛ у пациентов с ИКМП существенно усугубляет дисбаланс обмена коллагена.

ГЛАВА 4. Клинико-диагностическое значение определения уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

4.1. Связи уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с клиническими данными пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В настоящее время в клинической практике предлагается использовать лабораторные показатели (биомаркеры) для объективной оценки клинических проявлений ССЗ и тяжести их течения. На роль таких биомаркеров сегодня претендует ряд нейрогуморальных факторов [46, 121, 158, 192, 215]. Мы в своей работе попытались оценить клиническую значимость определения MR-proADM у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Исследование уровня MR-proADM было проведено в сравнительном аспекте с уровнем NT-proBNP, который в настоящее время является «золотым стандартом» среди сердечных биомаркеров.

Проведя оценку уровней NT-proBNP и MR-proADM в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, мы получили данные, представленные в таблице 14.

Значение уровня NT-proBNP в группе контроля составило 69,9 [48,9; 91,0] пг/мл, что совпадает с референсными значениями, представленными в литературе [15, 79, 121]. В группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ уровни NT-proBNP в плазме крови были статистически значимо ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) выше, чем в группе контроля. При этом в группе ИКМП уровень NT-proBNP статистически значимо ($p<0,001$) превышал значения данного показателя в группе ПИМ-СФВЛЖ. Это можно объяснить большей выраженностью структурно-функциональной дисфункции ЛЖ при ИКМП, так как известно, что данный нейроэндокринный фактор секретируется кардиомиоцитами в ответ на

увеличение напряжения стенки ЛЖ, повышение вентрикулярного объема и давления [6, 14].

Таблица 14 - Уровни NT-proBNP и MR-proADM в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель/ Группа	Контроль n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
NT-proBNP, пг/мл	69,9 [48,9; 91,0]	246,1 [118,8; 430,7] $p_1<0,001$	779,3 [385,2; 2193,0] $p_1<0,001$, $p_2<0,001$
MR-proADM, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	0,89 [0,51; 1,48] $p_1=0,017$	1,72 [1,39; 1,98] $p_1<0,001$, $p_2=0,038$

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

При исследовании уровня MR-proADM выявлены схожие тенденции. В обеих группах пациентов показатели MR-proADM были статистически значимо выше контрольных значений, а в группе ИКМП статистически значимо ($p<0,038$) превышали значения в группе ПИМ-СФВЛЖ. Полученные данные о высокой экспрессии MR-proADM при исследуемых заболеваниях предполагают его активное участие в патогенезе изучаемых заболеваний, учитывая полифункциональность механизмов его действия. Кроме этого, известно, что одним из основных индуцирующих факторов продукции MR-proADM является гипоксия, которая сопровождает изучаемые заболевания и усиливает синтез данного пептида клетками-продуцентами [317, 340].

Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимых прямых корреляционных связей уровня MR-proADM с уровнем NT-proBNP в обеих группах пациентов (ИКМП $r=0,784$, $p<0,001$, ПИМ-СФВЛЖ – $r=0,719$, $p<0,001$).

Далее мы попытались выявить связи уровней исследуемых нейроэндокринных факторов с клиническими данными пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Симптомы ХСН являются одними из основных

клинических проявлений изучаемых заболеваний. В связи с этим, особый интерес вызывает определение связи данных симптомов с исследуемыми показателями. В таблицах 15 и 16 приведены результаты исследования уровней NT-proBNP и MR-proADM в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от стадии ХСН и ее ФК.

Таблица 15 - Уровни NT-proBNP и MR-proADM в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от стадии ХСН

Пока-затель	Контроль	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
		I - II А n=81	II Б – III n=29	II А n=27	II Б – III n=103
NT-proBNP, пг/мл	69,9 [48,9; 91]	148,2 [79,0; 249,5] p_1=0,005	350,6 [257,7; 514,9] p_1<0,001, p_2<0,001	454,6 [377,2; 498,4] p_1<0,001, p_3<0,001	941,7 [576,1; 2282,0] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
MR-proADM, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	0,62 [0,44; 0,79] p_1=0,003	1,31 [0,86; 1,54] p_1<0,001, p_2=0,002	1,48 [1,37; 1,69] p_1<0,001, p_3<0,001	1,96 [1,58; 2,05] p_1<0,001, p_2<0,002, p_3<0,001

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с ХСН I - II А для группы ПИМ-СФВЛЖ и с подгруппой больных с ХСН II А для группы ИКМП,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ в соответствующих подгруппах.

Представленные в таблице 15 и 16 данные демонстрируют прогрессивное статистически значимое увеличение как уровня NT-proBNP, так и уровня MR-proADM по мере нарастания степени тяжести ХСН в группе ИКМП и в группе ПИМ-СФВЛЖ. Это говорит об ассоциации уровней исследуемых нейроэндокринных факторов со степенью нарушения функционального состояния пациентов и согласуется с литературными данными [228, 340].

Таблица 16 - Уровни NT-proBNP и MR-proADM в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от функционального класса ХСН

Функциональный класс ХСН	Контроль	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
NT-proBNP, пг/мл			
2	69,9 [48,9; 91]	n=53 176,2 [79,0; 221,1] p_1=0,002	n=21 494,6 [358,2; 696,8] p_1<0,001, p_4<0,001
3		n=50 303,8 [238,1; 385,3] p_1<0,001, p_2<0,001	n=88 823,4 [587,8; 1104,7] p_1<0,001, p_2<0,001, p_4<0,001
4		n=7 468,3 [317,6; 531,5] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3=0,002	n=21 1164 [856,6; 2282,0] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001, p_4<0,001
MR-proADM, нмоль/л			
2	0,49 [0,18; 0,58]	n=53 0,59 [0,47; 0,73] p_1=0,075	n=21 1,45 [1,36; 1,63] p_1<0,001, p_4<0,001
3		n=50 0,97 [0,71; 1,19] p_1<0,001, p_2=0,011	n=88 1,58 [1,34; 1,75] p_1<0,001, p_2=0,038, p_4<0,001
4		n=7 1,21 [1,12; 1,54] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3=0,014	n=21 1,98 [1,69; 2,05] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3=0,009, p_4<0,001

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с ФК 2 ХСН в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с ФК 3 ХСН в соответствующих группах,
p_4 - уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с ПИМ-СФВЛЖ и соответствующим ФК ХСН.

Исследование связей уровней исследуемых показателей с результатами теста 6-МХ выявило статистически значимые обратные корреляционные связи между показателем расстояния, которое преодолевали пациенты и уровнями NT-

proBNP (ИКМП r=-0,633, p=0,036, ПИМ-СФВЛЖ r=-0,488, p=0,041) и MR-proADM (ИКМП r=-0,475, p=0,043, ПИМ-СФВЛЖ - r=-0,407, p=0,045). Это также подтверждает данные о том, что высокие уровни исследуемых нейроэндокринных факторов у пациентов сопряжены с низкой толерантность к физической нагрузке.

Поскольку ШОКС интегральный показатель тяжести состояния больного ХСН, включающий несколько клинических признаков, с целью установить возможные связи между уровнями NT-proBNP и MR-proADM с суммарным баллом по ШОКС, был проведен корреляционный анализ. Его результаты демонстрируют наличие прямых статистически значимых связей суммарного балла по ШОКС с уровнями исследуемых нейроэндокринных факторов как в группе ИКМП (NT-proBNP r=0,756, p<0,001; MR-proADM r=0,694, p=0,011), так и в группе ПИМ-СФВЛЖ (NT-proBNP r=0,756, p<0,001; MR-proADM r=0,638, p=0,019).

Мы также произвели оценку связей уровней исследуемых нейроэндокринных факторов с длительностью анамнеза ИБС и ФК стенокардии в исследуемых группах пациентов (табл. 17).

Таблица 17 - Результаты корреляционного анализа связей уровней NT-proBNP и MR-proADM с длительностью анамнеза ИБС и ФК стенокардии в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
NT-proBNP		
Длительность анамнеза ИБС	r=0,057, p=0,745	r=0,084, p=0,489
ФК стенокардии	r=0,512, p=0,010	r=0,559, p=0,006
MR-proADM		
Длительность анамнеза ИБС	r=0,156, p=0,728	r=0,013, p=0,365
ФК стенокардии	r=0,612, p=0,002	r=0,582, p=0,004

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

В обеих группах выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровней исследуемых нейроэндокринных факторов с ФК стенокардии. Статистически значимых связей уровней NT-proBNP и MR-proADM с длительностью анамнеза ИБС в обеих группах не выявлено. Полученные данные можно объяснить тем, что показатель ФК стенокардии сообразен степени ишемии миокарда, и чем он выше, тем сильнее миокардиальный стресс, который является стимулом для повышения секреции как NT-proBNP, так и MR-proADM у пациентов с изучаемыми заболеваниями.

Нами также проведено изучение уровней NT-proBNP и MR-proADM в исследуемых группах пациентов, в зависимости от наличия у них сопутствующей постоянной формы ФП (табл. 18).

Таблица 18 - Показатели уровней NT-proBNP и MR-proADM в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от наличия постоянной формы ФП

Показатель/ Группа	Контроль, n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110		ИКМП n=130	
		Синусовый ритм n=76	ФП n=31	Синусовый ритм n=81	ФП n=62
NT-proBNP, пг/мл	69,9 [48,9; 91]	164,7 [83,0; 265,8] p_1=0,048	324,5 [241,6; 514,0] p_1=0,024, p_2=0,035	635,7 [359,5; 1287,8] p_1=0,011, p_3=0,034,	878,9 [697,1; 282,0] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3=0,026
MR-proADM, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	0,81 [0,51; 1,19] p_1=0,026	1,13 [0,77; 1,35] p_1<0,001 p_2<0,041	1,67 [1,36; 1,81] p_1<0,001, p_3<0,001	1,89 [1,64; 2,05] p_1<0,001, p_2<0,032, p_3<0,001

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с синусовым ритмом в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ в соответствующих подгруппах.

Исследование показало, что в обеих группах пациентов наличие постоянной формы ФП ассоциировано со статистически значимо большими уровнями как NT-proBNP, так и MR-proADM по сравнению с лицами с синусовым ритмом. Сходные данные представлены в клинических исследованиях по оценке уровней NT-proBNP и MR-proADM при ФП, а также при рассмотрении их в качестве предикторов эффективности восстановления синусового ритма после кардиоверсии или радиочастотной аблации [15, 317].

АГ часто сочетается с ИБС или предшествует ей, вызывая структурно-функциональную перестройку сердца и сосудов. Следовательно, представляет интерес исследование уровней NT-proBNP и MR-proADM в зависимости от длительности гипертонического анамнеза и уровней САД и ДАД (табл. 19).

Таблица 19 - Корреляционные связи уровней NT-proBNP и MR-proADM с длительностью гипертонического анамнеза, уровнями САД и ДАД в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
NT-proBNP		
Длительность гипертонического анамнеза	r=0,109, p=0,162	r=0,006, p=0,648
Уровень САД	r=-0,291, p=0,038	r=-0,388, p=0,035
Уровень ДАД	r=-0,205, p=0,043	r=-0,352, p=0,034
MR-proADM		
Длительность гипертонического анамнеза	r=0,094, p=0,690	r=0,073, p=0,812
Уровень САД	r=-0,207, p=0,041	r=-0,374, p=0,029
Уровень ДАД	r=-0,215, p=0,046	r=-0,380, p=0,032

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Как показывают представленные в таблице 19 данные, в обеих группах выявлены статистически значимые корреляционные связи уровней САД и ДАД с уровнями исследуемых нейроэндокринных факторов. Наличие статистически значимых обратных связей уровней АД с уровнями исследуемых нейроэндокринных факторов в группе ПИМ-СФВЛЖ может указывать на их регуляторное действие в контроле АД, за счет снижения диастолического давления в ЛЖ, расширения сосудов и увеличения диуреза, тем самым способствуя его снижению.

В группе пациентов ИКМП также выявлены обратные корреляционные связи исследуемых нейроэндокринных факторов с уровнями САД и ДАД, это с одной стороны можно объяснить тем что, в условиях выраженного снижения объема циркулирующей крови и УО кроме исследуемых нейроэндокринных факторов включаются и другие механизмы, превосходящие исследуемые нами показатели по силе и направленности действия, с целью поддержания гомеостаза. Поэтому высокий уровень MR-proADM и NT-proBNP у пациентов с ИКМП может отражать не столько их собственную активность в поддержании сердечно-сосудистого баланса, сколько тяжесть имеющейся дисфункции ЛЖ. Статистически значимых корреляционных связей между показателями NT-proBNP и MR-proADM и длительностью гипертонического анамнеза как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ выявлено не было.

Таким образом, в обеих исследуемых группах пациентов выявлены высокие уровни NT-proBNP и MR-proADM, которые статистически значимо прямо коррелировали между собой. В группе ИКМП уровни этих нейроэндокринных факторов были статистически значимо выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. В обеих группах высокие уровни NT-proBNP и MR-proADM ассоциировались с тяжелыми проявлениями ХСН, низкой толерантностью к физической нагрузке, высоким ФК стенокардии, наличием постоянной формы ФП и уровнями САД и ДАД.

Следует обратить внимание, что MR-proADM является недостаточно изученным нейроэндокринным фактором, для которого не определены пороговые

значения, позволяющие отдифференцировать «норму» от «патологии», что может затруднять интерпретацию результатов его определения при клиническом использовании. С целью установления пороговых значений для пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП был произведен анализ ROC-кривых и рассчитаны «точки разделения» (cut off).

Пороговый уровень MR-proADM, значимый для диагностики ПИМ-СФВЛЖ, составил 0,66 нмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила 0,683 [ДИ 0,50 – 0,81] (p=0,039). Уровни MR-proADM выше порогового значения были выявлены у 97 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и у 9 человек группы контроля, уровни ниже порогового значения были выявлены у 13 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и у 41 человека группы контроля.

Далее нами был произведен расчет рисков развития ПИМ-СФВЛЖ у пациентов с уровнем MR-proADM выше пороговых значений. Так, АР развития ПИМ-СФВЛЖ в группе больных с уровнями MR-proADM выше порогового значения составил 0,88 или 88 %, а в контрольной группе - 0,18 или 18 %. ПАР развития ПИМ-СФВЛЖ в группе пациентов с уровнями MR-proADM выше порогового значения составило 0,70 [95 % ДИ 0,69; 0,71] или 70 %. ДИ не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми. Значение ОР развития ПИМ-СФВЛЖ в группе пациентов с уровнями MR-proADM выше порогового значения относительно группы пациентов с уровнями MR-proADM ниже порогового значения составило 4,89 [95 % ДИ 4,88; 4,93]. Так как, показатель ОР был выше 2,5, это позволило расценить риск как высокий. Также на статистически значимое увеличение риска развития ПИМ-СФВЛЖ при уровне MR-proADM выше порогового значения указывало значение ДИ больше 1, и значение показателя ПОР риска больше 1, а именно 3,84. ОШ развития ПИМ-СФВЛЖ у пациентов с уровнями MR-proADM выше порогового значения, относительно пациентов с уровнями MR-proADM ниже порогового значения составило 33,99 [95 % ДИ 33,59; 34,20]. То, что значение ДИ больше 1 указывает на статистическую значимость различий по

изучаемому признаку между группами пациентов с уровнями MR-proADM выше и ниже пороговых значений.

Диагностическая чувствительность определенного нами порогового значения уровня MR-proADM составила 84 %. Диагностическая специфичность - 82 %. Точность (диагностическая эффективность теста) - 86 %.

Мы также определили пороговый уровень MR-proADM, значимый для диагностики ИКМП, который составил 1,68 нмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила 0,631 [ДИ 0,49 – 0,83] (p=0,042). Уровни MR-proADM выше порогового значения были выявлены у 106 пациентов с ИКМП и у 19 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ, уровень ниже порогового значения был выявлен у 24 пациентов с ИКМП и у 91 пациента с ПИМ-СФВЛЖ.

Далее нами был произведен расчет рисков развития ИКМП у пациентов с уровнями MR-proADM выше пороговых значений. Так, АР развития ИКМП в группе больных с уровнем MR-proADM выше пороговых значений составил 0,81 или 81 %, а в контрольной группе - 0,17 или 17 %. ПАР развития ИКМП у пациентов с уровнем MR-proADM выше контрольных значений составило 0,64 [95 % ДИ 0,63; 0,65] или 64 %. ДИ не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми. Значение ОР развития ИКМП в группе пациентов с уровнями MR-proADM выше порогового значения относительно группы пациентов с уровнем MR-proADM ниже порогового значения составило 4,72 [95 % ДИ 4,71; 4,73]. Так как показатель относительного риска был выше 2,5, это позволило расценить его высокий риск. Также, на статистически значимое увеличение риска развития ИКМП при уровне MR-proADM выше порогового значения указывало значение ДИ больше 1, и значение показателя повышения относительного риска больше 1, а именно 3,72. ОШ развития ИКМП у пациентов с уровнями MR-proADM выше порогового значения, относительно пациентов с уровнями MR-proADM ниже порогового значения составило 21,15 [95 % ДИ 21,04; 21,26]. То, что значение ДИ больше 1 указывает на статистическую значимость различий по изучаемому признаку между группами пациентов с уровнем MR-proADM выше и ниже пороговых значений.

Диагностическая чувствительность определенного нами порогового значения уровня MR-proADM составила 81 %. Диагностическая специфичность - 83 %. Точность (диагностическая эффективность теста) - 82 %.

Таким образом, представленные выше данные позволяют рассматривать уровень MR-proADM в качестве дополнительного диагностического маркера пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

4.2. Связи уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с показателями обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Для понимания патофизиологических путей, определяющих ассоциации уровней NT-proBNP и MR-proADM с клиническими проявлениями исследуемых заболеваний, мы изучили их связи с показателями обмена коллагена, отражающими состояние внеклеточного матрикса, который наряду с кардиомиоцитами определяет структурно-функциональные особенности миокарда, а, следовательно, и клиническую картину заболевания.

При проведении корреляционного анализа в группе ПИМ-СФВЛЖ выявлены статистически значимые связи уровней NT-proBNP и MR-proADM с показателями обмена коллагена, которые представлены на рисунке 7.

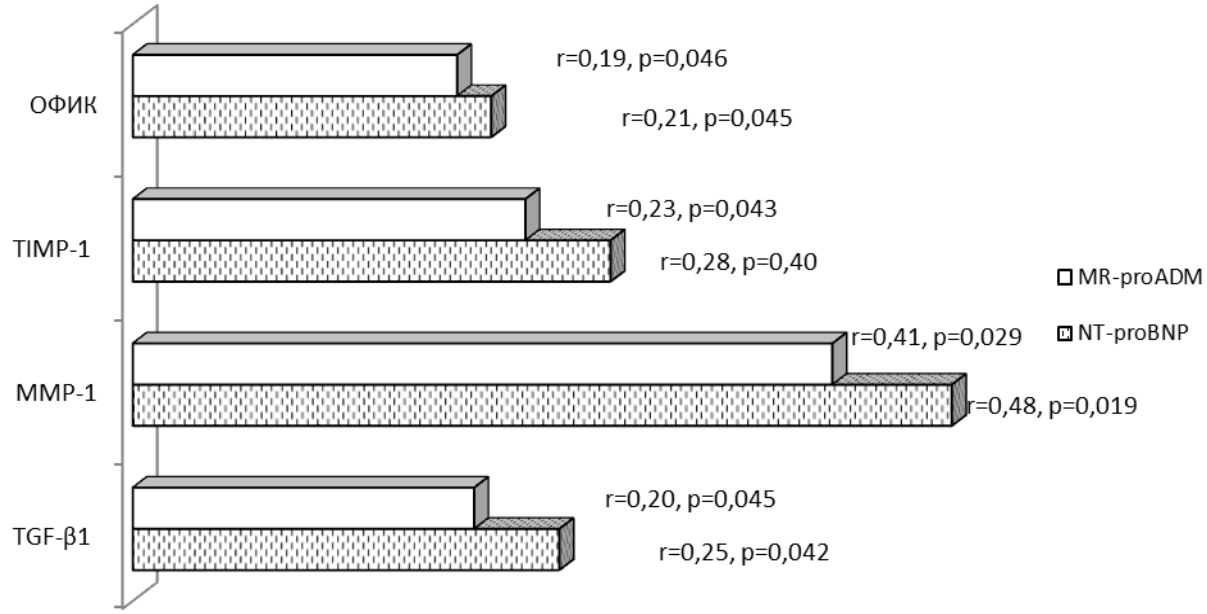


Рисунок 7 - Результаты корреляционного анализа связей уровней NT-proBNP и MR-proADM с показателями обмена коллагена в группе ПИМ-СФВЛЖ

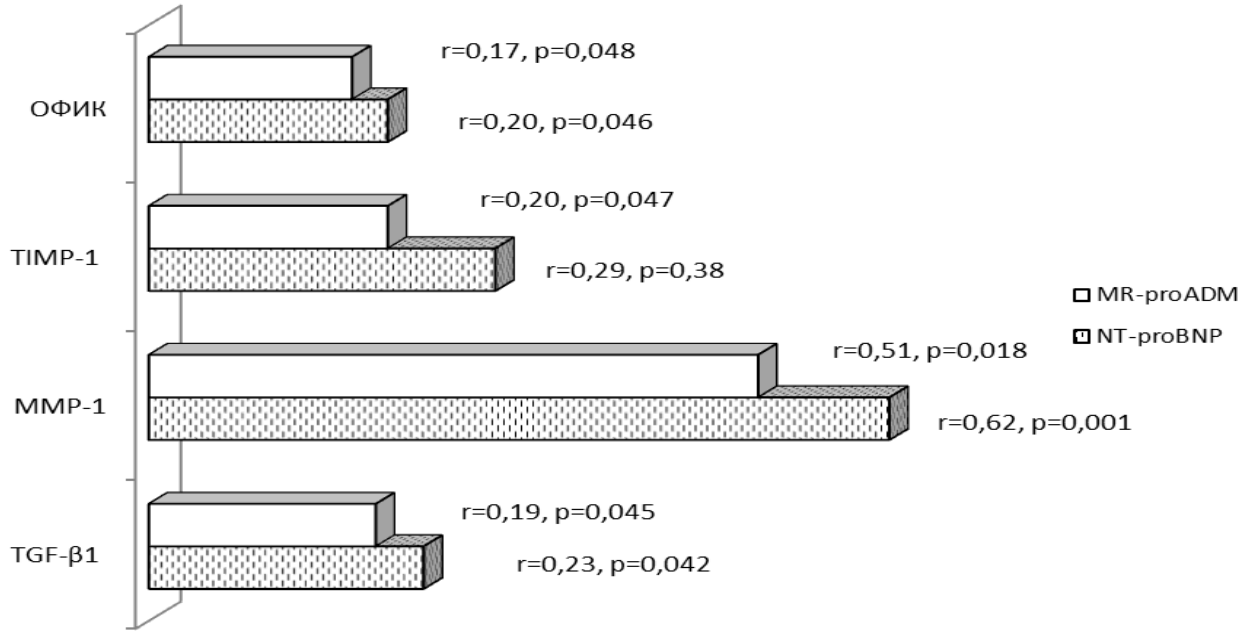


Рисунок 8 - Результаты корреляционного анализа связей уровней NT-proBNP и MR-proADM с показателями обмена коллагена в группе ИКМП

В группе ИКМП выявлены сходные статистически значимые зависимости (рис. 8). Таким образом, в обеих группах уровни NT-proBNP и MR-proADM с разной силой, но статистически значимо и прямо коррелировали с показателями обмена коллагена. При этом наибольшая по силе корреляционная связь выявлена

в обеих группах с уровнем ММР-1, которая играет центральную роль в процессах деградации коллагена в межклеточном матриксе.

Выявленные статистически значимые корреляционные связи свидетельствуют об ассоциации процессов ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда, активность которых отражают исследуемые показатели обмена коллагена, с процессами дисфункции миокарда, маркерами которой выступают уровни NT-proBNP и MR-proADM.

4.3. Сравнительная характеристика уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Изучая уровни MR-proADM и NT-proBNP у больных ИКМП с клинико-диагностической точки зрения, мы также оценили возможное влияние коморбидной патологии ХОБЛ на изменения этих показателей.

Таблица 20 - Показатели уровней MR-proADM и NT-proBNP в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель/ Группа	Контроль n=50	ИКМП n=130	ИКМП+ХОБЛ n=42
NT-proBNP, пг/мл	69,9 [48,9; 91,0]	779,3 [385,2; 2193,0] $p_1<0,001$, $p_2<0,001$	872 [510; 2355] $p_1<0,001$, $p_2=0,042$
MR-proADM, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	1,72 [1,39; 1,98] $p_1<0,001$, $p_2=0,038$	1,91 [1,65; 2,21] $p_1<0,001$, $p_2=0,039$

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой ИКМП.

Как показывают приведенные в таблице 20 данные, в группе ИКМП+ХОБЛ уровни исследуемых нейроэндокринных факторов статистически значимо были выше, чем в группе контроля и в группе с изолированной ИКМП.

Кроме этого, в группе ИКМП+ХОБЛ корреляционный анализ выявил статистически значимые связи стадии ХОБЛ с уровнями NT-proBNP (r=0,527; p=0,021) и MR-proADM (r=0,642; p=0,013). Полученные данные можно объяснить тем что, гипоксемия, оксидативный стресс и цитокиновый дисбаланс, развивающиеся при ХОБЛ [27, 52], оказывают дополнительное негативное влияние на состояние кардиомиоцитов, которые секретируют NT-proBNP, и состояние клеток-продуцентов MR-proADM. Доказанная роль MR-proADM в неспецифической защите респираторного тракта, также может определять его более высокие цифры при сочетании ИКМП с ХОБЛ [1].

Таким образом, наличие ХОБЛ у больных ИКМП оказывает существенное влияние на повышение уровней MR-proADM и NT-proBNP в сыворотке крови.

ГЛАВА 5. Особенности левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

5.1. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия и их ассоциации со структурно-функционального показателями левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Известно, что у пациентов, которые перенесли ИМ, происходит структурно-функциональная перестройка сердечно-сосудистой системы [141, 178]. В настоящее время интенсивное развитие медицинских технологий способствовало появлению принципиально новых подходов к оценке этих изменений. Концепция ЛЖАВ, то есть взаимодействия между сердцем как насосом и артериальной системой как нагрузкой, занимает важное место в современных исследованиях по изучению патофизиологических аспектов различных ССЗ и поиску новых мишеней терапевтического воздействия [36, 114].

В нашем исследовании изучение показателей ЛЖАВ в группе ИКМП было так же произведено в сравнительном аспекте с группой ПИМ-СФВЛЖ (табл. 21).

В группе контроля медиана и интерпроцентильные размахи индекса E_A/E_{LV} составили 0,64 [0,56; 1,02], что согласуется с референсными значениями представленными в литературе. Доказано, что при индексе E_A/E_{LV} от 0,5 до 1,2 характеристики сердца и артерий строго соответствуют друг другу, что обеспечивает максимальную работу сердца, мощность и эффективность его сокращения [275].

В группе ИКМП индекс E_A/E_{LV} составил 2,51 [1,18; 5,00], что было статистически значимо ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) выше, чем в группе контроля и в группе ПИМ-СФВЛЖ. Повышение индекса E_A/E_{LV} у больных в группе ИКМП было обусловлено, в основном, снижением показателя E_{LV}, который был статистически значимо ($p<0,001$) меньше, чем в группе контроля.

При этом показатель E_A в группе ИКМП статистически значимо не отличался от показателя в контрольной группе. Это свидетельствует о том, что при ИКМП происходит неэффективное взаимодействие между сердцем и артериальной системой, при этом выраженнее изменяются свойства ЛЖ по сравнению с характеристиками артерий.

Таблица 22 - Показатели ЛЖАВ в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель	Контроль, n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
E_A, мм рт.ст./мл	2,13 [1,85; 2,18]	2,44 [1,55; 3,88] p_1=0,017	1,74 [1,26; 2,48] p_1=0,681, p_2<0,001
E_{LV}, мм рт.ст./мл	2,07 [1,77; 2,06]	3,19 [1,86; 5,58] p_1<0,001	0,84 [0,35; 1,38] p_1<0,001, p_2<0,001
Индекс E_A/E_{LV}	0,64 [0,56; 1,02]	0,78 [0,55; 1,07] p_1=0,634	2,51 [1,18; 5,00] p_1<0,001, p_2<0,001

Примечание:
p_1– уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2– уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

В группе ПИМ-СФВЛЖ индекс E_A/E_{LV} составил 0,78 [0,55; 1,07] соответственно, что говорит об оптимальном взаимодействии между ЛЖ и сосудистой системой. При этом в группе ПИМ-СФВЛЖ показатели E_A и E_{LV} были статистически значимо ($p=0,017$ и $p<0,001$; $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) выше, чем в группе контроля и в группе ИКМП. То есть, у данной группы пациентов согласованно повышались ригидности ЛЖ и сосудистой системы, иными словами более жесткое сердце взаимодействовало с более жесткой артериальной системой. Следовательно, тандемное повышение показателей E_A и E_{LV} у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ обеспечивает сохранение индекса E_A/E_{LV} в пределах оптимальных значений.

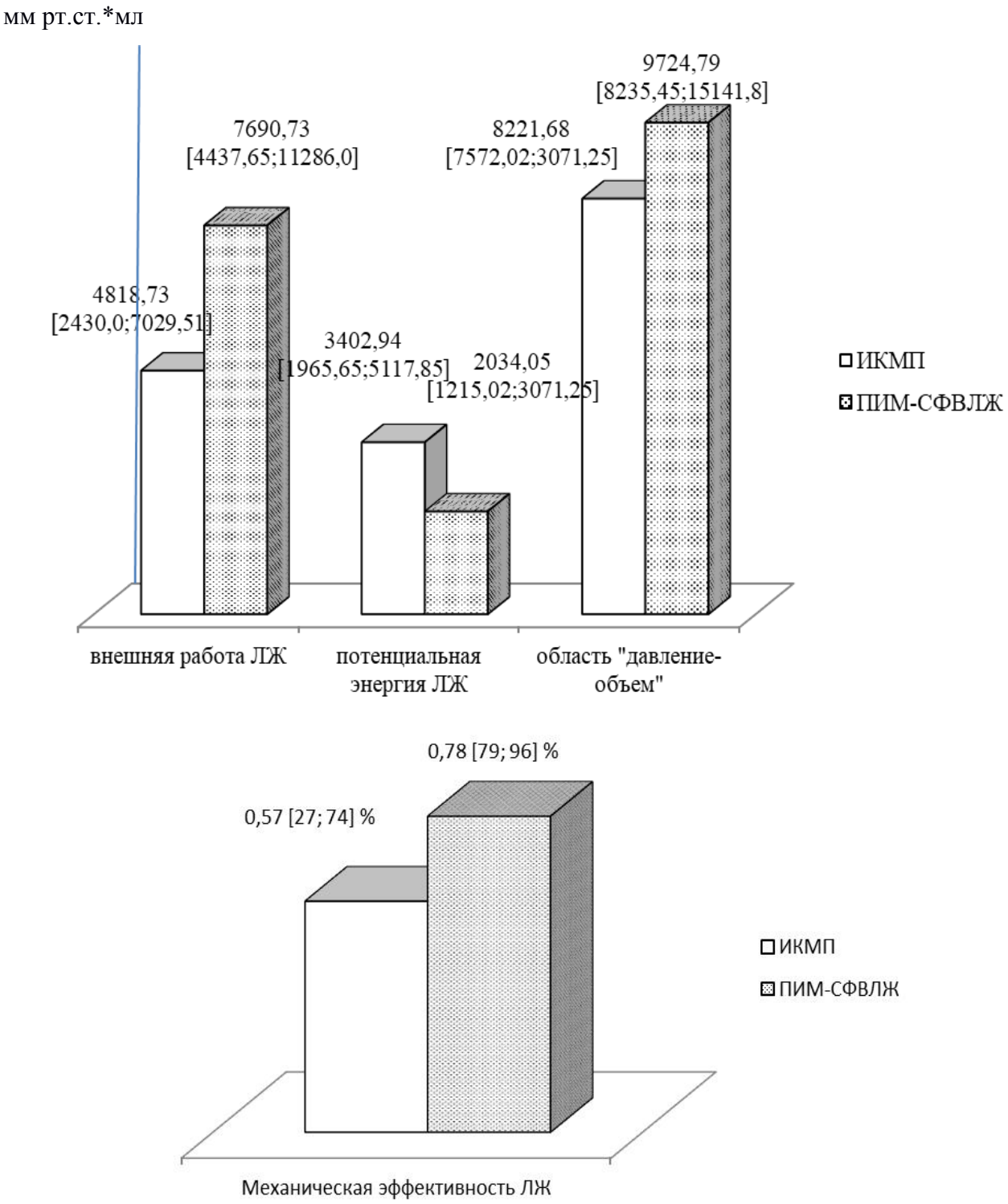


Рисунок 9 - Показатели эффективности работы ЛЖ в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ

Анализ петли «давление-объем» помимо оценки показателей E_A, E_{LV} и индекса E_A/E_{LV} позволяет описать энергетику ЛЖ. Представленные на рисунке 9 данные демонстрируют, что в группе ИКМП показатели внешней работы ЛЖ и области «давление-объем» были статистически значимо ($p<0,001$ и $p<0,001$

соответственно) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Показатели потенциальной энергии, накопленной в стенке ЛЖ к концу систолы, в группе ИКМП были статистически значимо ($p<0,001$) выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. При этом показатели полезной работы ЛЖ, то есть его механической эффективности, в группе ИКМП были статистически значимо ($p<0,001$) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что резко сниженные показатели энергетики ЛЖ отражают снижение насосной функции ЛЖ при ИКМП, в то время как при ПИМ-СФВЛЖ высокие показатели энергетики ЛЖ ассоциируются с хорошей ударной работой ЛЖ.

Проведя исследование показателей ЛЖАВ в обеих группах больных, мы поставили перед собой задачу классифицировать данные показатели в зависимости от степени их нарушения. Данная задача была решена при помощи кластерного анализа, проведенного методом k-средних. Было решено объединить пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в единую группу, а затем разделить ее на три кластера. В таблице 22 указаны средние значения показателей для всех кластеров, которые значительно различаются.

Таблица 22 - Средние значения показателей E_A, E_{LV}, индекса E_A/E_{LV} в кластерах

Среднее кластеров/ Изучаемые переменные	Кластер-1	Кластер-2	Кластер-3
E_A, мм рт.ст./мл	1,61	2,53	2,22
E_{LV}, мм рт.ст./мл	1,09	3,37	0,48
Индекс E_A/E_{LV}	1,64	0,75	4,83

В таблице 23 приведены евклидовы расстояния (под диагональю) и квадраты евклидовых расстояний (над диагональю) между центрами кластеров. Известно, что чем больше расстояния, тем более отличаются кластеры друг от друга и тем успешнее проведена кластеризация.

Таблица 23 - Евклидовы расстояния (под диагональю) и квадраты евклидовых расстояний (над диагональю) между центрами кластеров

Номер кластера	Кластер-1	Кластер-2	Кластер-3
Кластер-1	0,000	2,28	3,62
Кластер-2	1,51	0,000	8,34
Кластер-3	1,90	2,88	0,000

В таблице 24 представлены результаты дисперсионного анализа: приведены значения межгрупповых (Между SS) дисперсий показателя, значения F-критерия Фишера, и уровень значимости межгрупповых различий (для статистики Фишера).

Таблица 24 - Результаты дисперсионного анализа

Переменные	Между SS	F	Уровень статистической значимости
E_A, мм рт.ст./мл	15,05	20,66	<0,001
E_{LV}, мм рт.ст./мл	128,25	159,38	<0,001
Индекс E_A/E_{LV}	116,77	139,10	<0,001

Известно, что чем больше значение межгрупповой дисперсии, тем лучше показатель характеризует принадлежность объектов к кластеру и тем «качественнее» кластеризация. Из таблицы 24следует, что наибольший вклад в разделение больных на группы вносят показатель E_{LV} и индекс E_A/E_{LV}, однако межгрупповые различия значимы и для показателя E_A, поэтому его также целесообразно включать в процедуру кластеризации.

В таблице 25 представлены - медиана, 5 и 95 процентили всех изучаемых показателей для каждого кластера.

Таблица 25 - Показатели E_A, E_{LV} и индекса E_A/E_{LV} для кластеров

Переменные	Кластер 2 n=102	Кластер 1 n=108	Кластер 3 n=30
E_A, мм рт.ст./мл	2,53 [1,55; 3,87]	1,63 [1,18; 2,31]	2,22 [1,56; 2,70]
E_{LV}, мм рт.ст./мл	3,37 [2,25; 5,58]	1,09 [0,55; 1,97]	0,48 [0,32; 0,69]
Индекс E_A/E_{LV}	0,75 [0,55; 1,06]	1,64 [0,89; 2,92]	4,83 [3,34; 7,68]

Из данных представленных в таблице 25 следует, что оптимальному ЛЖАВ соответствуют наблюдения, входящие в кластер 2 (n=102), умеренному нарушению ЛЖАВ соответствуют наблюдения кластера 1 (n=108), а выраженному нарушению ЛЖАВ - наблюдения кластера 3 (n=30).

Группа с оптимальным ЛЖАВ полностью (102 человека (100%)) была представлена пациентами с ПИМ-СФВЛЖ. Группу пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ составили 15 (14 %) пациентов с ИКМП и 93 (86 %) пациента с ПИМ-СФВЛЖ. Группа пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ в 100 % (30 человек) случаев была представлена пациентами с ИКМП.

Распределив объекты наблюдения по кластерам, мы предприняли попытку выявить закономерности изменения структурных и гемодинамических показателей левых отделов сердца в зависимости от степени нарушения ЛЖАВ. Как показывают приведенные в таблице 26 данные, в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ линейные и объемные показатели левого предсердия (ЛП) были статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ изучаемые показатели также статистически значимо превышали контрольные значения, при этом не выявлено статистически значимых различий с группой пациентов с оптимальным ЛЖАВ. В группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ линейные и объемные показатели ЛП были статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля и с группами пациентов с оптимальным и умеренно нарушенным ЛЖАВ.

Таблица 26 - Линейные и объемные показатели ЛП в группах пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ

Показатели	Контроль n=50	Пациенты с оптимальным ЛЖАВ (Кластер 2) n=102	Пациенты с умеренным нарушением ЛЖАВ (Кластер 1) n=108	Пациенты с выраженным нарушением ЛЖАВ (Кластер 3) n=30
ЛП (длинная ось ЛЖ), мм	35,4 [31; 40]	39,9 [32; 47] p_1=0,041	41,6 [35; 47] p_1=0,022 p_2=0,297	51,0 [42; 77] p_1<0,001 p_2<0,001 p_3=0,001
ЛП длинник (4-х камерная позиция), мм	45,1 [37;48]	50,9 [40; 60] p_1=0,037	54,6 [40; 69] p_1<0,001 p_2=0,223	62,2 [44, 75] p_1<0,001 p_2=0,003 p_3=0,008
ЛП поперечник (4-х камерная позиция), мм	36,2 [30; 38]	40,1 [33; 50] p_1=0,039	44,2 [34; 53] p_1<0,001 p_2=0,059	50,2 [44; 60] p_1<0,001 p_2<0,001 p_3=0,039
Объем ЛП, мл	29,6 [18,9; 38]	43,9 [25,2; 69,5] p_1<0,001	55,3 [27,1; 80,3] p_1<0,001 p_2=0,092	85,8 [42,5; 163,5] p_1<0,001 p_2<0,001 p_3=0,007

Примечание:
p_1 – статистическая значимость различий с группой контроля,
p_2– статистическая значимость различий с группой больных с оптимальным ЛЖАВ,
p_3- статистическая значимость различий с группой больных с умеренным нарушением ЛЖАВ.

Таким образом, выявлено, что увеличение степени нарушения ЛЖАВ сопровождается увеличением структурных и объемный показателей ЛП с развитием его дилатации. Это так же подтверждается наличием прямой статистически значимой корреляционной связи между показателем объема ЛП и индексом E_A/E_{LV} (r=0,574, p<0,021).

Как демонстрируют приведенные в таблице 27 данные, показатели длинника ЛЖ (систола и диастола) во всех группах пациентов статистически значимо не отличались от показателей в группе контроля.

Таблица 27 - Линейные и объемные показатели ЛЖ в группах пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ

Показатели	Контроль n=50	Пациенты с оптимальным ЛЖАВ n=102	Пациенты с умеренным нарушением ЛЖАВ n=108	Пациенты с выраженным нарушением ЛЖАВ n=30
ЛЖ длинник (4-х камерная позиция), мм	65 [53;76]	61 [51; 72] p_1=0,569	64 [56; 75] p_1=0,238, p_2=0,297	68 [57; 77] p_1=0,308, p_2=0,081, p_3=0,239
ЛЖ поперечник (4-х камерная позиция) (диаст.), мм	36 [32; 45]	46 [38; 53] p_1=0,012	59,5 [52; 69] p_1<0,001, p_2<0,001	69 [60; 76] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
ЛЖ длинник (4-х камерная позиция) (сист.), мм	49 [36; 55]	47 [38; 60] p_1=0,672	53 [42; 60] p_1=0,507, p_2=0,548	58,5 [47; 61] p_1=0,065, p_2=0,058, p_3=0,061
ЛЖ поперечник (4-х камерная позиция) (сист.), мм	28 [22; 34]	31,5 [24; 38] p_1=0,042	45,5 [38; 55] p_1<0,001, p_2<0,001	60 [50; 67] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,019
КСР, мм	25 [22; 35]	31,7 [24; 38] p_1=0,467	45,5 [38; 55] p_1<0,001, p_2<0,001	58,5 [50; 67] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
КДР, мм	42 [36; 51]	45,9 [38; 53] p_1=0,632	59,4 [52; 69] p_1<0,001, p_2<0,001	69,5 [60;76] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
КСО, мл	23 [18; 50]	41,6 [25; 62] p_1=0,296	95,9 [62; 159] p_1<0,001, p_2<0,001	169,9 [117; 223] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
КДО, мл	81 [58; 127]	98,5 [62; 134] p_1=0,781	178,5 [129; 247] p_1<0,001, p_2<0,001	244,4 [179; 323] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
УО, мл	55 [43; 76]	56,8 [34; 74] p_1=0,512	60,7 [40; 84] p_1=0,048, p_2=0,228	35,8 [29; 46] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
ТЗСЛЖ, мм	9 [7; 11]	13,8 [9;16] p_1<0,001	11,8 [9; 15] p_1=0,035, p_2<0,001	11,2 [6; 13] p_1=0,042, p_2<0,001, p_3=0,817
ТМЖП, мм	9 [6; 10]	13,7 [10; 19] p_1<0,001	11,6 [9; 14] p_1=0,039 p_2=0,004	11,3 [7; 12] p_1=0,046, p_2<0,001, p_3=0,356

Примечание:

p_1 – статистическая значимость различий с группой контроля,

p_2– статистическая значимость различий с группой больных с оптимальным ЛЖАВ,

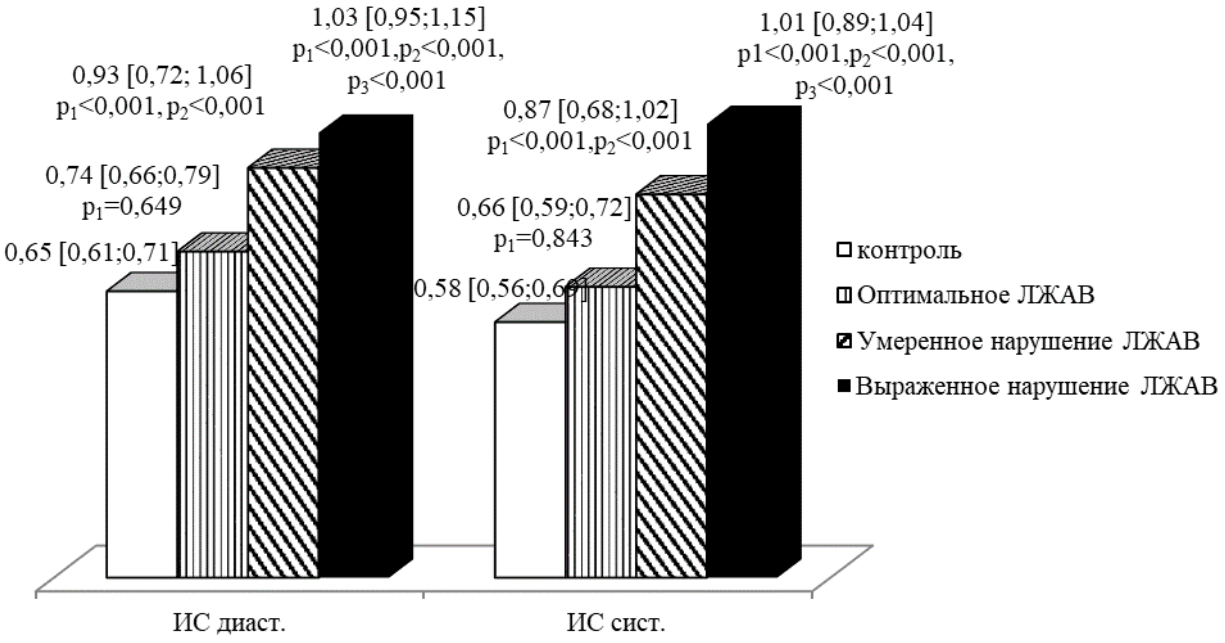
p_3- статистическая значимость различий с группой больных с умеренным нарушением ЛЖАВ.

Показатели поперечника ЛЖ (систола и диастола) во всех группах пациентов статистически значимо превышали контрольные значения. При этом показатели поперечника ЛЖ (систола и диастола) в группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ были статистически значимо ($p<0,019$ и $p<0,001$ соответственно) больше, чем в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ и умеренно выраженным нарушением ЛЖАВ. В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ показатели поперечника ЛЖ (систола и диастола) были статистически значимо ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) больше, чем в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ.

Исследование толщины МЖП (ТМЖП) и толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) показало, что данные показатели во всех группах статистически значимо превышали контрольные значения, что говорит о гипертрофии стенок ЛЖ. У пациентов с оптимальным ЛЖАВ изучаемые показатели составили 13,7 [10; 19] мм и 13,8 [9; 16] мм соответственно, что свидетельствует об умеренной степени их гипертрофии стенок ЛЖ, при этом они статистически значимо превышали показатели ТМЖП и ТЗСЛЖ в группах пациентов с умеренным и выраженным нарушением ЛЖАВ. В группах с умеренным и выраженным нарушением ЛЖАВ изучаемые показатели статистически значимо не различались. Тем не менее, отмечено, что медианы ТМЖП и ТЗСЛЖ в группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ были меньше, чем в группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ. То есть, прослеживается тенденция к уменьшению показателей ТМЖП и ТЗСЛЖ по мере роста степени нарушения ЛЖАВ.

Как показывают приведенные на рисунке 10 данные, у пациентов с оптимальным ЛЖАВ показатели индекса сферичности (ИС) в систолу и диастолу статистически значимо не превышали контрольные значения, что говорит о сохранении у них эллипсовидной формы ЛЖ. У пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ показатели $ИС_{сист.}$ и $ИС_{диаст.}$ статистически значимо превышали контрольные значения и показатели в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ, в то же время были статистически значимо меньше, чем в

группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ. Максимальные показатели $ИС_{сист.}$ и $ИС_{диаст.}$ были выявлены в группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ (1,01 [0,89; 1,04] и 1,03 [0,95; 1,15] соответственно). Они статистически значимо превышали данные показатели в группе контроля и группах пациентов с оптимальным и умеренно нарушенным ЛЖАВ. Следует отметить, что разница между показателями $ИС_{сист.}$ и $ИС_{диаст.}$ уменьшалась по мере увеличения степени нарушения ЛЖАВ.



Примечание:
p_1 – статистическая значимость различий с группой контроля,
p_2– статистическая значимость различий с группой пациентов с оптимальным ЛЖАВ,
p_3– статистическая значимость различий с группой пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ.

Рисунок 10 - Показатели индексов сферичности ЛЖ (систола и диастола) в группах пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ

Представленные на рисунке 11 данные демонстрируют, что в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ у 9 (9 %) человек определялась нормальная геометрия ЛЖ, у 18 (18 %) человек выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ, для которого характерно утолщение стенок ЛЖ при нормальном индексе массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и у 78 (73 %) человек этой группы была

диагностирована концентрическая гипертрофия ЛЖ, характеризующаяся увеличением толщины стенок ЛЖ и ИММЛЖ, причем количество этих пациентов статистически значимо превышало количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (p<0,001) и с концентрическим ремоделированием ЛЖ (p<0,001).

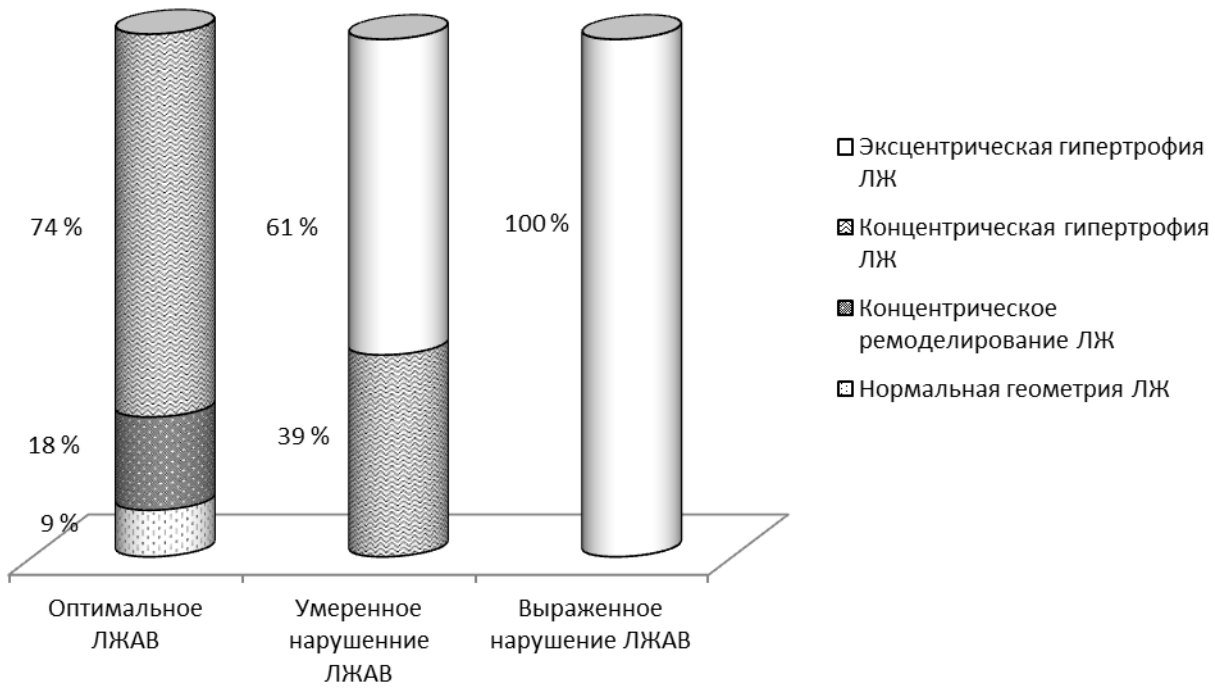


Рисунок 11 - Распределение пациентов ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от степени нарушения ЛЖАВ и типа ремоделирования ЛЖ

В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ у 42 (39 %) человек выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ и у 64 (61 %) человек - эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Статистически значимых различий между пациентами с разными типами ремоделирования ЛЖ в данной группе выявлено не было.

У всех 30 (100 %) пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ диагностирована эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, данный тип имеет следующие особенности: нормальную толщину стенок ЛЖ при увеличенном ИММЛЖ.

Кроме определения типа ремоделирования ЛЖ по классификации Ganau A. (1992 год), мы в своем исследовании использовали эхо-индекс Керена, предложенный для оценки выраженности позднего ремоделирования ЛЖ у больных, которые перенесли Q-образующий ИМ [297]. В группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ индекс Керена составил 2,9 [2; 3] и статистически значимо ($p<0,001$ и $p=0,043$ соответственно) превышал данные показатели в группах пациентов с оптимальным ЛЖАВ и умеренным нарушением ЛЖАВ. В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ данный показатель составил 2,3 [1; 3], что было статистически значимо ($p<0,001$) больше, чем в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ - 0,12 [0; 1]. Расчет и сравнение индексов Керена в исследуемых группах так же подтвердило наличие ремоделирования ЛЖ по мере увеличения степени нарушения ЛЖАВ, что помимо представленных выше параметров выражалось в снижении фракции укорочения ЛЖ и увеличении показателя митрально-септальной сепарации. Таким образом, выявлено что, по мере увеличения степени нарушения ЛЖАВ, процессы дилатации ЛЖ преобладают над процессами его гипертрофии. Это сопровождается нарушением геометрической формы его полости со сдвигом к гемодинамически невыгодной - сферичной форме, при этом эллиптификация уменьшается от диастолы к систоле.

Изучение сократительной функции ЛЖ в исследуемых группах включала исследование фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Значение медианы ФВ ЛЖ в группе больных с оптимальным ЛЖАВ составило 56,8 %, при значении 5 процентиля – 53 %, 95 процентиля – 66 %. Различия с группой контроля, в которой этот показатель составил 58,1 [55; 70] %, были статистически не значимы ($p=0,705$). У больных с умеренным нарушением ЛЖАВ показатель ФВ ЛЖ составил 43,4 [38; 54] % и был статистически значимо ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) меньше, по сравнению с группой контроля и группой больных с оптимальным ЛЖАВ. Значение медианы и интерпроцентильные размахи изучаемого показателя в группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ составило 34,8 [28; 37] %, что было статистически значимо ($p<0,001$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно)

меньше, чем в группе контроля и в группах пациентов с оптимальным и умеренно нарушенным ЛЖАВ. Таким образом, выявлено снижение показателя ФВ ЛЖ по мере увеличения степени нарушения ЛЖАВ.

В настоящее время бурное развитие современных ультразвуковых технологий привело к развитию совершенно иных подходов к оценке функционального состояния сердца [13, 206, 308]. Появление ТДЭхоКГ дало возможность оценить продольную систолическую функцию ЛЖ при различной патологии [91].

Таблица 28 - Показатели максимальных скоростей продольного движения латеральной части фиброзного митрального кольца в систолу в группах пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ

Показатель	Контроль n=50	Пациенты с оптимальным ЛЖАВ (Кластер 2) n=102	Пациенты с умеренным нарушением ЛЖАВ (Кластер 1) n=108	Пациенты с выраженным нарушением ЛЖАВ (Кластер 3) n=30
Sm (см/с)	12,8 [11,5; 14,1]	10,4 [8,9; 11,8] p_1=0,036	7,3 [6,4; 9,8] p_1=0,008, p_2=0,028	4,8 [3,1; 6,5] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001

Примечание:
p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля,
p_2– статистическая значимость различий по сравнению с группой больных с оптимальным ЛЖАВ,
p_3– статистическая значимость различий по сравнению с группой больных с умеренным нарушением ЛЖАВ.

Представленные в таблице 28 данные демонстрируют, что показатели Sm, отражающие глобальную продольную систолическую функцию ЛЖ, во всех группах больных были снижены и статистически значимо отличались от контрольных значений. Наименьший показатель Sm выявлен в группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ, он составил 4,8 [3,1; 6,5] см/с и был статистически значимо ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) меньше, чем в группах больных с оптимальным ЛЖАВ и умеренным нарушением ЛЖАВ. В группе

больных с оптимальным ЛЖАВ изучаемый показатель составил 10,4 [8,9; 11,8] см/с, что было статистически значимо (p=0,028 и p<0,001 соответственно) больше, чем в группах с умеренным и выраженным нарушением ЛЖАВ. Таким образом, исследование показало, что увеличение степени нарушения ЛЖАВ ассоциируется со снижением глобальной продольной систолической функции ЛЖ. Следует отметить, что в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ с использованием ТДЭхоКГ выявлено снижение глобальной продольной систолической функции ЛЖ, не смотря то, что показатели ФВ ЛЖ в этой группе статистически значимо не отличались от контрольных значений. Следовательно, проведение ТДЭхоКГ позволяет более тщательно оценить изменения систолической функции ЛЖ и расширить информацию о ней.

В настоящее время для оценки динамики течения заболевания и адекватности проводимой терапии требуется определение не только сократительной способности ЛЖ, но также его релаксации и наполнения, что описывается сложным физиологически процессом - диастолой ЛЖ [274]. Диастолическая функция ЛЖ в нашем исследовании также оценивалась у пациентов всех групп по спектру диастолического наполнения ЛЖ, полученному при исследовании трансмитрального потока при ДЭхоКГ, и спектру от латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, полученному методом ТДЭхоКГ. Наше исследование показало, что у всех (100 %) вошедших в исследование пациентов диастолическая функция ЛЖ была нарушена (табл. 29). Методом оценки спектрограммы трансмитрального потока выявлено, что в группе пациентов с оптимальны ЛЖАВ количество больных с ригидным типом диастолической дисфункции (ДД), характеризующимся замедлением релаксации сердечной мышцы, составило 78 (76 %) человек. И было статистически значимо (p<0,001) больше, чем больных с псевдонормальным типом ДД (расслабление желудочка на этой стадии происходит еще медленнее и не доводится до конца) - 24 (24 %) человек. Пациентов с рестриктивным типом ДД в данной группе выявлено не было.

Таблица 29 - Распределение пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ в зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ

Тип диастолической дисфункции ЛЖ	Пациенты с оптимальным ЛЖАВ (Кластер 2) n=102	Пациенты с умеренным нарушением ЛЖАВ (Кластер 1) n=108	Пациенты с выраженным нарушением ЛЖАВ (Кластер 3) n=30
По результатам анализа спектра трансмитрального потока			
Ригидный тип, чел. (%)	78 (76 %)	27 (25 %) χ^2=18,96; df=1; p_3<0,001	0 χ^2=20,18; df=1; p_3<0,001
Псевдонормальный тип, чел. (%)	24 (24 %) χ^2=19,67; df=1; p_1<0,001	60 (56 %) χ^2=9,03; df=1; p_1=0,002 χ^2=9,8; df=1; p_3=0,001	6 (20 %) χ^2=5,50; df=1; p_1=0,019 χ^2=4,11; df=1; p_3=0,745 χ^2=4,9; df=1; p_4=0,026
Рестриктивный тип, чел. (%)	0	21 (19 %) χ^2=0,61; df=1; p_1=0,433 χ^2=13,9; df=1; p_2=0,002 χ^2=0,61; df=1; p_3=0,438	24 (80 %) χ^2=18,67; df=1; p_1<0,001 χ^2=7,5; df=1; p_2=0,006 χ^2=53,58; df=1; p_3<0,001 χ^2=16,2; df=1; p_4<0,001
По результатам ТДЭхоКГ от латеральной части фиброзного кольца митрального клапана			
Ригидный тип, чел. (%)	78 (76 %)	27 (25 %) χ^2=18,9; df=1; p3<0,001	0
Псевдонормальный тип, чел. (%)	24 (24 %) χ^2=19,67; df=1; p_1<0,001	60 (56 %) χ^2=9,03; df=1; p_1=0,002 χ^2=9,8; df=1; p_3=0,001	4 (13 %) χ^2=3,76; df=1; p_1=0,052 χ^2=0,98; df=1; p_3=0,321 χ^2=7,49; df=1; p_4=0,006
Рестриктивный тип, чел. (%)	0	21 (19 %) χ^2=0,63; df=1; p_1=0,433 χ^2=13,9; df=1; p_2=0,002 χ^2=18,27; df=1; p_3<0,001	26 (87 %) χ^2=19,96; df=1; p_1<0,001 χ^2=11,44; df=1; p_2<0,001 χ^2=56,69; df=1; p_3<0,001 χ^2=18,73; df=1; p_4<0,001

Примечание:

p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с ригидным типом диастолической дисфункции ЛЖ в соответствующих группах,

p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с псевдонормальным типом диастолической дисфункции ЛЖ в соответствующих группах,

p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных с оптимальным ЛЖАВ в соответствующих подгруппах,

p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных с умеренным нарушением ЛЖАВ в соответствующих подгруппах.

В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ преобладали пациенты с псевдонормальным типом ДД (60 (55,5 %) человек). При этом количество пациентов с ригидным и рестриктивным типами ДД в данной группе статистически значимо не различалось.

В группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ количество пациентов с тяжелым нарушением ДД - рестриктивным типом составило 24 (80 %) человека и было статистически значимо (p=0,006) больше, чем пациентов с псевдонормальным типом ДД (6 (20 %) человек). Больных с ригидным типом ДД в данной группе выявлено не было.

Следует отметить, что количество пациентов с ригидным типом ДД в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ статистически значимо (p<0,001) преобладало над количеством пациентов с этим типом ДД в группе с умеренным нарушением ЛЖАВ. Количество пациентов с псевдонормальным типом ДД в группе больных с умеренным нарушением ЛЖАВ было статистически значимо (p=0,001 и p=0,026 соответственно) больше, чем в группах пациентов с оптимальным ЛЖАВ и выраженным нарушением ЛЖАВ. Наиболее тяжелый, рестриктивный тип ДД статистически значимо (p<0,001) чаще встречался в группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ, чем в группе больных с умеренным нарушением ЛЖАВ, а в группе с оптимальным ЛЖАВ таких пациентов выявлено не было.

Нарушение диастолической функции ЛЖ, выявленное в исследуемых группах с использованием ТДЭхоКГ, имело ту же тенденцию, что и оцененное по спектрограмме трансмитрального потока при ДЭхоКГ. Статистически значимых различий между подгруппами с различными типами ДД, оцененными двумя описанными методиками, выявлено не было.

Таким образом, у всех пациентов, включенных в исследование, имели место нарушения диастолической функции ЛЖ. У пациентов с оптимальным ЛЖАВ преимущественно по наименее тяжелому типу - с замедлением релаксации ЛЖ, у больных с умеренным нарушением ЛЖАВ - по типу псевдонормализации, а в группе с выраженным нарушением ЛЖАВ преобладали пациенты с наиболее

тяжелым типом ДД - рестриктивным. Следовательно, прогрессирование нарушения ЛЖАВ сопровождается последовательным переходом ДД с нарушенным расслаблением в псевдонормальный, а затем в рестриктивный тип.

Еще одной точкой приложения ТДЭхоКГ является возможность расчета миокардиального рабочего индекса ЛЖ (индекс Tei ЛЖ) при постобработке тканевого допплеровского изображения, полученного в импульсно-волновом режиме [13, 206]. Индекс Tei ЛЖ представляет собой сумму показателей, отражающих систолическую и диастолическую функции сердца, и позволяет количественно характеризовать глобальную функцию ЛЖ одним показателем, который может быть использован для оценки степени дисфункции [8, 30, 295].

Представленные в таблице 30 данные показывают, что в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ индекс Tei ЛЖ составил 0,55 [0,49; 0,58] и статистически значимо ($p<0,001$) превышал данный показатель в группе контроля - 0,32 [0,29; 0,38]. Изменение индекса Tei ЛЖ в данной группе происходило за счет статистически значимого ($p<0,001$) роста показателя IVRT относительно контрольных значений. Остальные показатели, используемые для расчета индекса Tei ЛЖ, статистически значимо не отличались от контрольных значений. В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ индекс Tei ЛЖ составил 0,71 [0,65; 0,81] и статистически значимо ($p<0,001$ и $p=0,006$ соответственно) превышал данный показатель в группе контроля и в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ. Его изменение происходило за счет уменьшения показателя ET и увеличения показателя IVCT, при этом они статистически значимо отличались от показателей в группе контроля ($p=0,028$ и $p<0,001$ соответственно) и в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ ($p=0,032$ и $p<0,001$ соответственно). Показатель IVRT статистически значимо не отличался от данного показателя в контрольной группе, но был статистически значимо ($p=0,034$) меньше, чем в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ.

Таблица 30 - Индекс Tei и временные показатели систоло-диастолической функции ЛЖ по данным ТДЭхоКГ в группах пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ

Пока-затель	Контроль n=50	Пациенты с оптимальным ЛЖАВ (Кластер 2) n=102	Пациенты с умеренным нарушением ЛЖАВ (Кластер 1) n=108	Пациенты с выраженным нарушением ЛЖАВ (Кластер 3) n=30
ET, мс	296,3 [291; 301]	293 [275; 299] p_1=0,871	267,8 [251,2; 277,1] p_1=0,028, p_2=0,032	208 [204; 221] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001
IVCT, мс	64 [57; 68]	68,6 [64; 72] p_1=0,655	108,4 [102; 117] p_1<0,001, p_2<0,001	131 [127; 139] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3=0,007
IVRT, мс	78 [70; 81]	97,2 [95; 103] p_1<0,001	84,4 [79; 87] p_1=0,058, p_2=0,034	62,6 [59; 68,4] p_1=0,003, p_2<0,001, p_3<0,001
Индекс Tei ЛЖ	0,32 [0,29; 0,38]	0,55 [0,49; 0,58] p_1<0,001	0,71 [0,65; 0,81] p_1<0,001, p_2=0,006	0,94 [0,90; 1,05] p_1<0,001, p_2<0,001, p_3<0,001

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с оптимальным ЛЖАВ,
p_3- уровень статистической значимости различий с группой пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ.

В группе больных с выраженным нарушением ЛЖАВ индекс Tei ЛЖ составил 0,94 [0,90; 1,05] и был статистически значимо (p<0,001, p<0,001 и p<0,001 соответственно) выше, чем в группе контроля и группах пациентов с оптимальным ЛЖАВ и умеренно нарушенным ЛЖАВ. Его изменение было обусловлено ростом показателя IVCT и уменьшением показателей ET и IVRT. Данные показатели статистически значимо отличались от показателей в группе контроля, а также в группах пациентов с оптимальным ЛЖАВ и умеренно нарушенным ЛЖАВ.

Таким образом, увеличение степени нарушения ЛЖАВ сопровождается повышением индекса Tei ЛЖ, изменение которого обусловлено укорочением времени изгнания крови из ЛЖ и удлинением времени изоволюметрического сокращения ЛЖ, а также изменением времени изоволюметрического расслабления ЛЖ, что указывает на выраженное ухудшение как систолической, так и диастолической функций ЛЖ.

У всех пациентов производили расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА), позволяющего судить о наличии и степени легочной гипертензии (ЛГ) [13, 206].

Как показывает представленные в таблице 31 данные, в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ доля лиц, не имеющих ЛГ составила 71 %, что было статистически значимо ($p<0,001$) больше, чем пациентов с умеренной ЛГ. Пациентов со значительной и выраженной ЛГ в данной группе не выявлено. В группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ количество пациентов, не имеющих ЛГ и имеющих умеренную ЛГ, статистически значимо ($p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно) превышало количество пациентов со значительной ЛГ. Пациенты с выраженной ЛГ в данной группе не встречались.

В группе больных с выраженным нарушением ЛЖАВ у 53 % выявлена значительная ЛГ, что было статистически значимо ($p<0,001$) больше, чем пациентов с умеренной ЛГ. А количество пациентов с выраженной ЛГ было статистически значимо ($p<0,001$) больше, чем количество пациентов с умеренной ЛГ. В данной группе пациенты, не имеющие ЛГ, не встречались.

Сравнение групп между собой показало, что количество пациентов, не имеющих ЛГ в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ, было статистически значимо ($p=0,015$ и $p<0,001$ соответственно) больше, чем в группе пациентов с умеренно нарушенным и выраженным нарушением ЛЖАВ. Количество пациентов с умеренной ЛГ наибольшим было в группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ и статистически значимо ($p=0,023$ и $p=0,041$ соответственно) превышало количество пациентов в группах с пациентов с оптимальным и выраженным нарушением ЛЖАВ. Количество пациентов со значительной ЛГ в

группе пациентов с выраженным нарушением ЛЖАВ было статически значимо ($p<0,001$) больше, чем в группе пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ, а в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ они не встречались.

Таблица 31 - Распределение пациентов с различной степенью нарушения ЛЖАВ в зависимости от степени легочной гипертензии

Выраженность лёгочной гипертензии	Пациенты с оптимальным ЛЖАВ (Кластер 2) n=102	Пациенты с умеренным нарушением ЛЖАВ (Кластер 1) n=108	Пациенты с выраженным нарушением ЛЖАВ (Кластер 3) n=30
ЛГ не выявлена, n (%)	72 (71 %)	43 (40 %) χ^2=5,89; df=1; p_4=0,015	0 χ^2=19,18; df=1; p_4<0,001, χ^2=11,28; df=1; p_5<0,001
Умеренная ЛГ (30-50 мм рт.ст), n (%)	29 (29 %) χ^2=12,49; df=1; p_1<0,001	56 (52 %) χ^2=1,17; df=1; p_1=0,274, χ^2=5,12; df=1; p_4=0,023	2 (7 %) χ^2=1,94; df=1; p_1=0,163, χ^2=4,2; df=1; p_4=0,041, χ^2=10,2; df=1; p_5<0,001
Значительная ЛГ (50-80 мм рт.ст.), n (%)	0	9 (8 %) χ^2=18,2; df=1; p_1<0,001, χ^2=26,8; df=1; p_2<0,001, χ^2=8,18; df=1; p_4=0,004	16 (53 %) χ^2=13,22; df=1; p_1<0,001, χ^2=8,65; df=1; p_2=0,003, χ^2=39,78; df=1; p_4<0,001, χ^2=18,6; df=1; p_5<0,001
Выраженная ЛГ (более 80 мм рт.ст), n (%)	0	0	10 (33 %) χ^2=4,5; df=1; p_2=0,033, χ^2=0,97; df=1; p_3=0,324, χ^2=27,43; df=1; p_4<0,001, χ^2=28,96; df=1; p_5<0,001

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов без легочной гипертензии в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с умеренной легочной гипертензией в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов со значительной легочной гипертензией в соответствующих группах,
p_4 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с оптимальным ЛЖАВ в соответствующих подгруппах,
p_5 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ в соответствующих подгруппах.

Далее нами был произведен расчет рисков развития ЛГ у пациентов в зависимости от состояния ЛЖАВ. Для этого всех пациентов мы разделили на две группы: 102 пациента с оптимальным ЛЖАВ и 138 человек с нарушением ЛЖАВ

(объединив 108 пациентов с умеренным нарушением ЛЖАВ и 30 больных с выраженным нарушением ЛЖАВ).

АР развития ЛГ в группе пациентов с нарушением ЛЖАВ составил 0,77 или 77 %, а в группе пациентов с оптимальным ЛЖАВ составил 0,37 или 37 %. ПАР развития ЛГ в группе пациентов с нарушением ЛЖАВ составило 0,39 [95 % ДИ 0,39; 0,40] или 39 %. ДИ не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми. Значение ОР развития ЛГ в группе пациентов с нарушением ЛЖАВ относительно группы пациентов с оптимальным ЛЖАВ составило 2,05 [95 % ДИ 2,04; 2,06]. Так как значение ОР было больше 2,0, это позволило расценить его как повышенный. Кроме этого, на статистически значимое увеличение риска развития ЛГ в группе пациентов с нарушением ЛЖАВ относительно группы пациентов с оптимальным ЛЖАВ указывало значение ДИ больше 1, а также значение показателя ПОР больше 1, а именно 1,05. ОШ развития ЛГ в группе больных с нарушением ЛЖАВ относительно группы пациентов с оптимальным ЛЖАВ составило 5,48 [95 % ДИ 5,46; 5,51]. То, что значение ДИ больше 1, указывает на статистически значимые различия по изучаемому признаку в группах больных с различным состоянием ЛЖАВ.

Приведенные выше данные демонстрируют связь между уровнем СДЛА и степенью нарушения ЛЖАВ, а так же повышение риска развития ЛГ при нарушении ЛЖАВ.

Таким образом, в нашем исследовании пациенты группы ИКМП характеризовались более выраженным нарушением показателей ЛЖАВ, чем пациенты группы ПИМ-СФВЛЖ. Исследование структурных и гемодинамических показателей левых отделов сердца в зависимости от степени нарушения ЛЖАВ выявило ассоциации прогрессивного нарушения ЛЖАВ со снижением сократительной функции ЛЖ, нарушением процесса его расслабления, а так же дезадаптивным изменением геометрии ЛП и ЛЖ. Данная тенденция выявлена как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ.

5.2. Связи индекса левожелудочково-артериального взаимодействия с клиническими данными пациентов с ишемической кардиомиопатией

Учитывая ограниченность информации в доступной литературе о связи индекса E_A/E_{LV} с клиническими проявлениями болезни у пациентов с ИКМП, мы провели корреляционный анализ связей индекса E_A/E_{LV} с рядом клинических данных в группе ИКМП, результаты которого представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Результаты корреляционного анализа связей индекса E_A/E_{LV} с клиническими данными пациентов с ИКМП

Клинические данные	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p коэффициента корреляции
Стадия ХСН	r=0,82	p<0,001
Суммарный балл по ШОКС	r=0,59	p=0,019
ФК ХСН	r=0,86	p<0,001
Длительность ИБС	r=0,04	p=0,881
ФК стенокардии	r=0,12	p=0,847
Наличие ФП	r=0,28	p=0,034
Длительность гипертонического анамнеза	r=0,06	p=0,872
Уровень САД.	r=-0,78	p<0,001
Уровень ДАД	r=-0,80	p<0,001

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Данные приведённые в таблице 32 демонстрируют наличие статистически значимых прямых сильных корреляционных связей индекса E_A/E_{LV} со стадией ХСН и ее ФК, а также статистически значимой средней силы корреляционной связи с суммарным баллом по ШОКС. Выявленные связи отражают вклад нарушения ЛЖАВ в развитие ХСН, что можно использовать как дополнительный

неинвазивный параметр оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Выявлена слабая, но статистически значимая (p=0,034) корреляционная связь индекса E_A/E_{LV} с наличием ФП. Это можно объяснить тем, что изменение ЛЖАВ сопровождается изменением структурно-функциональных характеристик левых отделов сердца, в том числе и предсердий, что является субстратом для развития ФП.

Кроме этого, выявлены сильные отрицательные статистически значимые ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) корреляционные связи индекса E_A/E_{LV} с уровнями САД и ДАД. Взаимодействие между ЛЖ и артериальной системой является ключевым фактором насосной функции сердца. Выраженное нарушение ЛЖАВ приводит к уменьшению сердечного выброса, а, следовательно, и к снижению САД и ДАД.

Таким образом, выявленные связи доказывают значимое влияние нарушения ЛЖАВ на клинические параметры пациентов с ИКМП. Индекс E_A/E_{LV} можно использовать в качестве маркера тяжести изучаемого заболевания в дополнение к общепринятым клиническим и функциональным критериям.

5.3. Связи показателей обмена коллагена, уровней проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с показателями левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Понимание патофизиологических механизмов нарушения слаженной работы между ЛЖ и артериальной системой требует исследования этого вопроса не только с физиологической точки зрения, но и изучения структурных изменения в этих органах. После перенесенного ИМ происходит гибель и гибернация кардиомиоцитов, изменяются функции эндотелия сосудов, объем крови и нейрогуморальный статус, активизируя тканевые и циркулирующие

нейрогуморальные пептиды, что сопровождается развитием ремоделирования сердца и сосудов [33, 141, 211, 221]. В таблице 33 представлены результаты корреляционного анализа индекса E_A/E_{LV} с показателями обмена коллагена в исследуемых группах.

Таблица 33 - Результаты корреляционного анализа связей индекса E_A/E_{LV} с показателями обмена коллагена, уровнями MR-proADM и NT–proBNP в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатели обмена коллагена	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
TGF-β_1	r=-0,34, p=0,040	r=-0,28, p=0,044
MMP-1	r=0,27, p=0,042	r=0,55, p=0,012
TIMP -1	r=-0,24, p=0,045	r=-0,22, p=0,046
ОФИК	r=-0,28, p=0,038	r=-0,21, p=0,028
АТК I тип	r=0,01, p=0,982	r=0,08, p=0,965
АТК III тип	r=0,02, p=0,969	r=0,02, p=0,978

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Как демонстрируют приведенные в таблице 33 данные, в обеих группах пациентов выявлены статистически значимые связи индекса E_A/E_{LV} с исследуемыми показателями обмена коллагена. Наличие и направленность этих связей отражает негативное влияние дисбаланса обмена коллагена во внеклеточном матриксе миокарда на эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы.

Далее мы провели корреляционный анализ связей показателей ЛЖАВ с уровнями NT-proBNP и MR-proADM в исследуемых группах.

Как показывают приведенные в таблице 34 данные, индекс E_A/E_{LV}, отражающий эффективность взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой, был статистически значимо связан как с уровнем NT-proBNP, так и с уровнем MR-proADM в обеих группах, что говорит об ассоциации изменения

уровней NT-proBNP и MR-proADM с нарушением ЛЖАВ и их высокой диагностической значимости.

Таблица 34 - Результаты корреляционного анализа связей показателей ЛЖАВ с уровнями NT-proBNP и MR-proADM в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
	NT-proBNP	MR-proADM	NT-proBNP	MR-proADM
E_A	r=0,11, p=0,319	r=0,51, p=0,036	r=0,09, p=0,524	r=0,57, p=0,029
E_{LV}	r=0,39, p=0,043	r=0,34, p=0,207	r=-0,74, p<0,001	r=-0,36, p=0,138
Индекс E_A/E_{LV}	r=-0,38, p=0,037	r=-0,52, p=0,024	r=0,78, p<0,001	r=0,67, p=0,006

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Кроме этого, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ были выявлены статистически значимые (p<0,001 и p=0,043 соответственно), но разные по силе и направленности связи между показателем E_{LV} и уровнем NT-proBNP, еще раз демонстрирующие ассоциацию повышения секреции NT-proBNP с дисфункцией миокарда. Доказано, что повышение напряжения миокарда при объемной перегрузке и/или увеличении давления в желудочках сердца является стимулом для выброса данного нейроэндокринного фактораа. Значимые связи между показателем E_A и уровнем NT-proBNP как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ не выявлены.

В то же время выявлены статистически значимые (p<0,001 и p<0,001 соответственно) связи между показателем E_A и уровнем MR-proADM как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ. Данные связи указывают на роль MR-proADM как вазоактивного агента, выделение которого ассоциировано с изменением структурно-функциональных характеристик артериального русла. Статистически значимых связей между уровнем MR-proADM и показателем E_{LV} в обеих исследуемых группах выявлено не было.

Таким образом, выявленные связи показателей ЛЖАВ с показателями обмена коллагена имеют важное значение для понимания патогенетических механизмов нарушения ЛЖАВ при исследуемых заболеваниях. А наличие статистически значимых связей между уровнями NT-proBNP и MR-proADM и показателями ЛЖАВ подтверждают возможность их использования в качестве маркеров нарушения сопряженности между работой сердца и сосудистой системы.

5.4. Сравнительная характеристика показателей левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Современные представления о структурно-функциональной перестройке правых отделов сердца у больных ХОБЛ хорошо освящены в современной литературе. Вопросы вклада этих изменений в нарушение ЛЖАВ у больных ИКМП в сочетании с ХОБЛ не изучены, что определяет актуальность исследования данного вопроса.

Для выявления возможной связи изменения ЛЖАВ при ИКМП от тяжести сопутствующей ХОБЛ в нашем исследовании в группе ИКМП+ХОБЛ пациенты были разделены на две подгруппы, в зависимости от стадии ХОБЛ (табл. 35).

Как демонстрируют представленные в таблице 35 данные, во всех исследуемых группах показатель E_A, отражающий артериальный компонент периферического сосудистого сопротивления, статистически значимо не отличался от значения в контрольной группе. Тем не менее, определена тенденция повышения этого показателя в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III относительно группы ИКМП и подгруппы ИКМП+ХОБЛ II стадия, что может быть связано с более выраженным уменьшением эластических свойств аорты и эндотелиальной дисфункцией [27].

Таблица 35 - Показатели ЛЖАВ в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель	Конт-роль, n=50	ИКМП n=130	ИКМП+ХОБЛ	
			ИКМП+ХОБЛ II стадия n=23	ИКМП+ХОБЛ III стадия n=19
E_A, мм рт.ст./мл	2,13 [1,85; 2,18]	1,74 [1,26; 2,48] p_1=0,681	1,68 [1,22; 2,31] p_1=0,582, p_2=0,821	1,82 [1,38; 2,63] p_1=0,769, p_2=0,084, p_3=0,073
E_{LV}, мм рт.ст./мл	2,07 [1,77; 2,06]	0,84 [0,35; 1,38] p_1<0,001	0,86 [0,37; 1,41] p_1<0,001, p_2=0,745	0,73 [0,32; 1,18] p_1<0,001, p_2=0,041, p_3=0,039
Индекс E_A/E_{LV}	0,64 [0,56; 1,02]	2,51 [1,18; 5,00] p_1<0,001,	2,46 [1,21; 4,84] p_1<0,001, p_2=0,694	2,87 [1,54; 5,68] p_1<0,001, p_2=0,035, p_3=0,027

Примечание:
p_1– уровень статистической значимости различий с группой контроля,
p_2– уровень статистической значимости различий с группой больных ИКМП,
p_3- уровень статистической значимости различий с подгруппой больных ИКМП+ХОБЛ II стадия.

Показатель E_{LV} во всех исследуемых группах статистически значимо был ниже контрольных значений. В то же время в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия данный показатель статистически значимо не различался, а в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III стадия был статистически значимо (p=0,041 и p=0,039 соответственно) ниже, чем в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия. То есть у пациентов в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III стадия ЛЖ характеризовался наименьшей ригидностью.

Показатель индекса E_A/E_{LV} во всех исследуемых группах статистически значимо был выше контрольных значений, что говорит о снижении эффективности сердечной деятельности. При этом показатели индекса E_A/E_{LV} в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия также статистически значимо не различались, а в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III стадия были статистически

значимо (p=0,035 и p=0,027 соответственно) выше, чем в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия.

Отсутствие статистически значимых различий между пациентами в группе ИКМП и подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия можно с одной стороны объяснить малочисленностью и особенностями обследованной выборки, а с другой стороны обращает на себя внимание тенденция к некоторому улучшению изучаемых показателей в подгруппе ИКМП+ХОБЛ II стадия в сравнении с группой пациентов с ИКМП. Можно предположить, что гипоксия и гиперкапния у больных ИКМП в сочетании с начальными стадиями ХОБЛ по принципу обратной связи служат дополнительными стимулами уменьшения постнагрузки и увеличения сердечного выброса ЛЖ и, таким образом, оптимизации параметров ЛЖАВ.

Выявленное в подгруппе ИКМП+ХОБЛ III стадия выраженное нарушение ЛЖАВ можно объяснить особенностями геометрической перестройки ЛЖ (функционально невыгодная деформация ЛЖ за счет смешения МЖП на фоне ремоделирования правого желудочка; ЛГ; повышения внутригрудного давления) [10, 52], и, кроме этого, особенностями перестройки миокарда на тканевом уровне. Согласно литературным данным, гипоксия при бронхообструктивной патологии препятствует гипертрофии кардиомиоцитов [52], что в сочетании с усиленными процессами деструкции коллагена во внеклеточного матрикса (по результатам нашего исследования) может снижать функциональные и резервные возможности ЛЖ.

Таким образом, пациенты с ИКМП в сочетании с ХОБЛ характеризуются более выраженными нарушениями ЛЖАВ, чем пациенты с изолированной ИКМП.

ГЛАВА 6. Особенности хронофизиологической организации и их клинико-диагностическое значение у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

6.1. Биоритмологические стереотипы, показатели качества сна и уровень 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В настоящее время хронобиологический подход в клинической медицине базируется на том, что большинство органов и систем в организме человека имеют четко выраженную ритмическую организацию во времени [204, 236]. Учет и использование особенностей этих естественных ритмов может помочь улучшить качество диагностики патологических процессов, своевременно проводить профилактические мероприятия, повысить эффективность лечебных мероприятий. Это подвигло нас провести оценку показателей хронофизиологической организации пациентов с исследуемыми заболеваниями.

В соответствии с результатами теста Хорна-Остберга, в зависимости от биоритмологического стереотипа, все пациенты в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ были разделены на 3 подгруппы: пациенты с утренним биоритмологическим стереотипом, пациенты с индифферентным биоритмологическим стереотипом и пациенты с вечерним биоритмологическим стереотипом (рис. 12).

Как показывают приведенные на рисунке 12 данные, в группе ИКМП у 91 (70 %) человека был выявлен индифферентный биоритмологический стереотип, при этом количество этих пациентов статистически значимо (χ^2=47,3; df=1; p<0,001 и χ^2=23,5; df=1; p<0,001 соответственно) превышало количество пациентов с утренним и вечерним биоритмологическими стереотипами. В то же время количество пациентов с вечерним биоритмологическим стереотипом

статистически значимо (χ^2=6,46; df=1; p=0,011) преобладало над количеством пациентов с утренним биоритмологическим стереотипом.

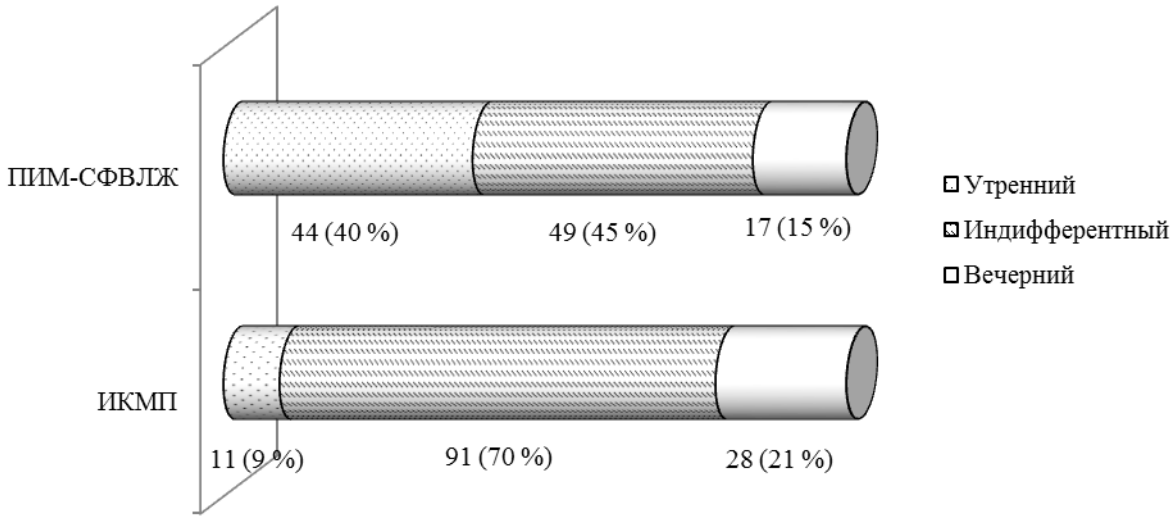


Рисунок 12 - Распределение пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от биоритмологических стереотипов (n/%)

В группе ПИМ-СФВЛЖ у основной массы обследованных так же был выявлен индифферентный биоритмологический стереотип, при этом их количество было статистически значимо (χ^2=4,26; df=1; p=0,038) меньше, чем в группе ИКМП. На втором месте по количеству находились пациенты с утренним биоритмологическим стереотипом, причем их количество статистически значимо (χ^2=20,9; df=1; p<0,001) было больше, чем в группе ИКМП в соответствующей подгруппе. Количество пациентов с вечерним биоритмологическим стереотипом в группе ПИМ-СФВЛЖ было меньше, чем количество пациентов с соответствующим стереотипом в группе ИКМП (статистически не значимо).

Таким образом, в обеих группах статистически значимо преобладали пациенты с невыраженной периодизацией активности - индифферентным биоритмологическим стереотипом. Это можно объяснить тем, что процесс адаптации пациентов к своему новому физическому и психологическому состоянию, режиму труда и отдыха, необходимости постоянно лечиться [9], сопровождается перестройкой привычного биоритма с устойчивой

стереотипностью (утренний или вечерний типы) в неустойчивый индифферентный стереотип.

Особенности биоритмологического стереотипа, с одной стороны, имеют эндогенную природу и генетическую регуляцию, а с другой - их осуществление связано с модифицирующими факторами внешней среды - первичными и вторичными синхронизаторами. У человека помимо освещенности важную роль в формировании биоритмологического стереотипа играют социальные факторы (начало и конец рабочего дня, периоды отдыха и сна, прием пищи и т. д.). Мы попытались выявить связь биоритмологического стереотипа с характером трудового ритма пациентов в исследуемых группах.

Проведя ретроспективный анализ ритма трудовой деятельности пациентов, включенных в исследование, были выделены следующие подгруппы: 1 - 174 пациента, имеющие дневной трудовой график и ежедневный ночной сон семь и более часов; 2 - 66 пациентов со сменным (ночным) трудовым графиком. Из них 39 (59 %) человек были операторами промышленных производств, 18 (27 %) человек сотрудниками правоохранительных органов и частных охранных организаций, 9 (14 %) человек сотрудниками организаций здравоохранения. При этом длительность работы в соответствующим трудовом ритме в исследуемых подгруппах составляла не менее 5 лет до перенесенного ИМ. Результаты рандомизации пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ по подгруппам, в зависимости от ритма трудовой деятельности в анамнезе, приведены в таблице 36.

Приведенные в таблице 36 данные показывают, что в подгруппе 2 было статистически значимо больше пациентов с ИКМП, чем пациентов с ПИМ-СФВЛЖ (χ^2=8,39; df=1; p=0,04). При этом в подгруппе 1 количество пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП статистически значимо не различалось. В группе ИКМП длительность работы пациентов в сменном (ночном) графике составила 10 [5; 18] лет, что было статистически значимо (p=0,013) выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ - 7 (5; 12) лет. Длительность режима труда в дневную смену в сравниваемых группах статистически значимо не различалась.

Таблица 36 - Распределение пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от ритма трудовой деятельности в анамнезе

Подгруппа	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
1	93 (85 %)	81 (62 %) χ^2=0,02; df=1; p_2=0,88
2	17 (15 %) χ^2=36,97; df=1; p_1=0,04	49 (38 %) χ^2=5,29; df=1; p_1=0,02, χ^2=8,39; df=1; p_2=0,04

Примечание:
p_1 - уровень статистической значимости различий с 1 подгруппой в соответствующих группах,
p_2 - уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ в соответствующих подгруппах.

Полученные в ходе исследования данные можно объяснить с одной стороны тем, что пациенты выбирали ритм трудовой деятельности в соответствии с особенностями своего ритма работоспособности, но с другой стороны следует понимать, что в современных социально-экономических условиях это не всегда возможно [110]. Процесс синхронизации социальных ритмов и внутренних ритмов организма человека может приводить к снижению адаптивных возможностей организма и его функциональных резервов, а в сочетании с другими факторами риска способствовать развитию заболевания.

Весьма важным показателем ХФО является сон. Сон (somnus) - функциональное состояние мозга и всего организма человека, имеющее отличные от бодрствования специфические качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующееся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением сознаваемой психической деятельности [2, 168]. Следовательно, внимания заслуживает оценка характеристик сна у пациентов, включенных в наше исследование.

При анализе жалоб пациентов установлено, что неудовлетворенность своим ночным сном отметили 116 (89 %) больных в группе ИКМП и 87 (78 %)

пациентов в группе ПИМ-СФВЛЖ. Среди причин, которые, по мнению пациентов, обычно вызывали у них нарушение сна, наиболее часто в обеих группах была названа болезнь (91 (70 %) человек с ИКМП и 50 (45 %) человек с ПИМ-СФВЛЖ), на втором месте были определенные (как положительные, так и отрицательные) жизненные события (18 (14 %) человек и 39 (35 %) человек соответственно), на третьем месте в группе ИКМП стояло изменение погоды у 5 (4 %) человек, а у 17 (15 %) больных с ПИМ-СФВЛЖ особенности работы. В нескольких случаях причиной нарушения сна пациентами отмечались стрессовые и конфликтные ситуации, времена года. Снотворные препараты по поводу нарушений сна не принимал ни один пациент.

При оценке качества ночного сна с использованием «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» в группе ИКМП было выявлено расстройство сна у 124 (95 %) человек и у 6 (5 %) человек пограничные его изменения. В группе ПИМ-СФВЛЖ расстройство сна встречалось у 91 (83 %) человек, у 7 (6 %) человек имелись пограничные изменения сна и у 12 (11 %) больных нарушений в субъективной оценке сна обнаружено не было.

В группе ИКМП медиана и интерпроцентильные размахи показателя оценки субъективных характеристик сна составили 15,7 [9; 19] балла и были статистически значимо ($p<0,001$) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ - 18,1 [14; 24] (табл. 37). Полученные данные можно объяснить более тяжелым соматическим и психологическим состоянием пациентов с ИКМП.

Анализ феноменологических особенностей сна в сравниваемых группах пациентов, представленный в таблице 37, показал, что пресомнические расстройства, клинически проявлявшиеся трудностями засыпания (пациентам не удавалось заснуть в течение 1-2 часов) были более выражены в группе ИКМП, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ, что проявилось в статистически значимо ($p=0,003$) более низких баллах по данному пункту анкеты. Интрасомнические расстройства в виде частых ночных пробуждений также оценивались пациентами в группе ИКМП статистически значимо ($p<0,001$) в более низких баллах, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. При этом оценка пациентами обеих групп неприятных

сновидений, также входящих в категорию интрасомнических расстройств, статистически значимо не различалась. Субъективная оценка постсомнических расстройств, то есть длительности сна и постсомнической астении (ощущение «невыспанности», сонливости и усталости по утрам) была статистически значимо ($p=0,028$ и $p<0,001$ соответственно) выше в группе ПИМ-СФВЛЖ, чем в группе ИКМП.

Таблица 37 - Характеристики ночного сна в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Характеристики ночного сна	ПИМ-СФВЛЖ n=97	ИКМП n=130
Скорость засыпания, баллы	3,8 [3; 5]	2,3 [1; 3] $p_1=0,003$
Продолжительность сна, баллы	3,6 [3; 5]	2,6 [1; 4] $p_1=0,028$
Глубина сна (количество ночных пробуждений), баллы	4,1 [3; 5]	2,1 [1; 3] $p_1<0,001$
Качество сна, баллы	3,9 [3; 5]	2,4 [1; 3] $p_1<0,001$
Количество сновидений, баллы	4,5 [3; 5]	4,1 [3; 5] $p_1=0,074$
Самочувствие после утреннего пробуждения, баллы	4,7 [3; 5]	2,9 [1; 3] $p_1=0,001$
Суммарный балл, баллы	18,1 [14; 24]	15,7 [9; 19] $p_1<0,001$

Примечание:
p_1– уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

Далее нами был произведен расчет рисков развития нарушения сна у пациентов с ИКМП и больных с ПИМ-СФВЛЖ.

Так, АР развития нарушения сна в группе ИКМП составил 0,58 или 58 %, а в группе ПИМ-СФВЛЖ - 0,24 или 24 %. ПАР развития нарушения сна в группе ИКМП составило 0,34 [95 % ДИ 0,33; 0,36] или 34 %. ДИ не включает 0,

следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми. Значение ОР развития нарушения сна в группе ИКМП относительно группы ПИМ-СФВЛЖ составило 2,40 [95 % ДИ 2,39; 2,42]. Так как показатель ОР находился в диапазоне от 2 до 2,5, это позволило расценить его как риск выше среднего. Также на статистически значимое увеличение риска развития нарушения сна в группе ИКМП указывало значение ДИ больше 1, и значение показателя ПОР больше 1, а именно 1,4. ОШ развития нарушения сна в группе ИКМП, относительного группы ПИМ-СФВЛЖ составило 4,31 [95 % ДИ 4,25; 4,24]. То, что значение ДИ больше 1 указывает на статистическую значимость различий по изучаемому признаку между группами ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

Далее мы произвели оценку выраженности нарушений сна в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от биоритмологических стереотипов пациентов.

Таблица 38 - Результаты балльной оценки субъективных характеристик сна в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от биоритмологических стереотипов пациентов

Биоритмологический стереотип	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
Утренний	18,6 [16; 24]	17,9 [15; 19] p_3=0,068
Индифферентный	14,2 [12; 17] p_1=0,028	11,3 [8; 15] p_1<0,001, p_3=0,015
Вечерний	16,8 [14; 18] p_1=0,040, p_2=0,041	14,9 [9; 18] p_1=0,036, p_2=0,029, p_3=0,032

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с утренним биоритмологическим стереотипом в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

Как показывают приведенные в таблице 38 данные, в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ наименьший балл по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» был выявлен в подгруппах с индифферентным стереотипом. При этом в группе ИКМП он был статистически значимо (p=0,015) меньше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. На втором месте по величине суммарного балла используемой анкеты были пациенты подгрупп с вечерним биоритмологическим стереотипом в обеих исследуемых группах. При этом в группе ИКМП он был статистически значимо (p=0,032) меньше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ (p=0,032). Наибольшее количество баллов было зарегистрировано в подгруппах пациентов с утренним биоритмологическим стереотипом, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ, причем они статистически значимо не различались.

Таким образом, исследование связей между биоритмологическими стереотипами и нарушением сна в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, показало, что вне зависимости от изучаемого заболевания, наиболее выраженные изменения качества сна выявлены у пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом.

При изучении показателей ХФО человека особое внимание уделяется оценке уровня МТ, так как известно, что он определяет ритмичную деятельность организма [22, 72, 272].

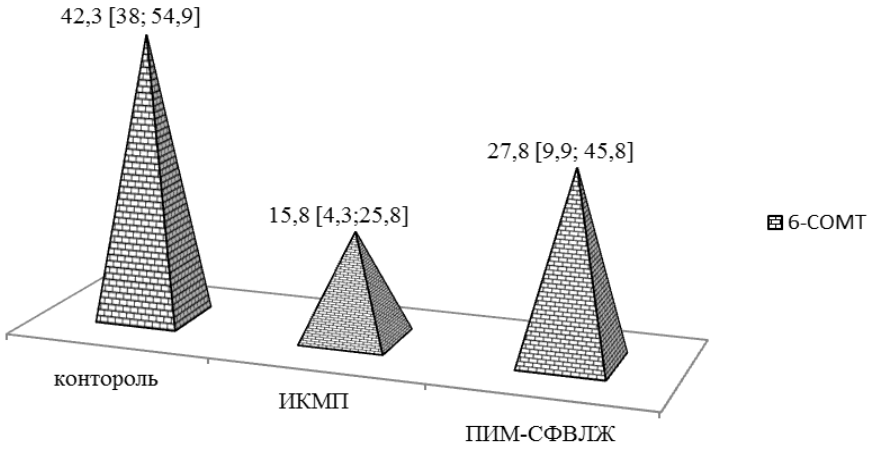


Рисунок 13 - Уровни 6-СОМТ в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ (нг\мл)

Исследование уровня 6-СОМТ группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ выявило статистически значимое ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) его снижение в обеих группах по сравнению с контрольной группой (рис. 13). При этом в группе ИКМП уровень 6-СОМТ был статистически значимо ($p=0,002$) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Выбор 6-СОМТ в качестве маркера базировался на том, что при определении МТ в сыворотке крови забор проб необходимо проводить в 02.00, а это причиняет неудобства как обследуемому, так и исследователю. Поэтому широкое распространение получил метод фиксированного наблюдения, связанный с определением ночной экскреции 6-СОМТ. Доказано, что ночная экскреция 6–СОМТ с мочой, измеренная в 08.00, отражает ночное содержание МТ в крови, измеренное в 02.00 [252].

Далее мы произвели оценку уровней 6-СОМТ в исследуемых группах пациентов в зависимости от биоритмологического стереотипа (табл. 39).

Таблица 39 - Уровни 6-СОМТ в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от биоритмологических стереотипов (нг/мл)

Биоритмологический стереотип	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
Утренний	36,7 [24,3; 48,6]	16,9 [12,1; 25,9] $p_3<0,001$
Индифферентный	18,7 [9,9; 28,4] $p_1=0,002$	8,4 [3,9; 11,4] $p_1<0,002$, $p_3<0,001$
Вечерний	23,5 [17,1; 31,4] $p_1=0,044$, $p_2=0,007$	12,6 [6,8; 17,3] $p_1=0,036$, $p_2=0,009$, $p_3<0,001$

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с утренним биоритмологическим стереотипом в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ.

Анализ полученных данных позволил установить, что при общем снижении уровня 6-СОМТ наиболее высокие его значения были обнаружены в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в подгруппах пациентов с утренним биоритмологическим стереотипом. При этом в подгруппе пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и утренним биоритмологическим стереотипом уровень изучаемого показателя был статистически значимо ($p<0,001$) выше, чем в соответствующей подгруппе в группе ИКМП. Наиболее низкий уровень 6-СОМТ был выявлен в подгруппах с индифферентным биоритмологическим стереотипом в обеих группах, при этом в группе ИКМП он статистически значимо ($p<0,001$) был ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Уровень 6-СОМТ у пациентов с вечерним биоритмологическим стереотипом в обеих группах занимал промежуточное значение, при этом в группе ИКМП и он был статистически значимо ($p<0,001$) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ.

Таким образом, в результате анализа показателей ХФО пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ установлено, что для изучаемых заболеваний характерно преобладание пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом, характеризующимся невыраженным колебанием функциональной активности организма. Наличие у пациентов данного биоритмологического стереотипа ассоциировано с выраженными расстройствами сна и низким уровнем 6-СОМТ.

6.2. Связи показателей хронофизиологической организации с клиническими данными пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В нашем исследовании был произведен анализ связей показателей ХФО с клиническими данными пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СВФЛЖ. Для этого с использованием кластерного анализа, проведенного методом k-средних, мы классифицировали показатели ХФО (уровень 6-СОМТ, суммарный балл по анкете Хорна-Остберга и суммарный балл по «Анкете балльной оценки субъективных

характеристик сна») пациентов в зависимости от степени их изменений. Было решено объединить пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в единую группу, а затем разделить ее на три кластера. В таблице 40 приведены средние значения показателей в полученных кластерах и они значительно отличаются.

Таблица 40 - Средние значения изучаемых показателей в кластерах

Средние кластеров/ Изучаемые переменные	Кластер-1	Кластер-2	Кластер-3
Суммарный балл по анкете Хорна–Остберга	66,25	37,71	46,33
Суммарный балл по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна»	19,50	13,28	11,75
6-СОМТ, нг/мл	39,75	25,85	9,96

В таблице 41 приведены евклидовы расстояния (под диагональю) и квадраты евклидовых расстояний (над диагональю) между центрами кластеров. Известно, что чем больше расстояния, тем более отличаются кластеры друг от друга и тем успешнее проведена кластеризация.

Таблица 41 - Евклидовы расстояния (под диагональю) и квадраты евклидовых расстояний (над диагональю) между центрами кластеров

Номер кластера	Кластер-1	Кластер-2	Кластер-3
Кластер-1	0,000	348,63	447,92
Кластер-2	18,67	0,000	109,71
Кластер-3	21,16	10,4746	0,000

В таблице 42 представлены результаты дисперсионного анализа: приведены значения межгрупповых (Между SS) дисперсий показателя, значения F-критерия Фишера, и уровень значимости межгрупповых различий.

Известно, что чем больше значение межгрупповой дисперсии, тем лучше показатель характеризует принадлежность объектов к кластеру и тем «качественнее» кластеризация. Из таблицы 42 следует, межгрупповые различия значимы для всех изучаемых показателей, поэтому все показатели было целесообразно включать в процедуру кластеризации.

Таблица 42 - Результаты дисперсионного анализа

Переменные	Между SS	F	Уровень статистической значимости, p
Суммарный балл по анкете Хорна-Остберга	3330,40	45,95	<0,001
Суммарный балл по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна»	300,98	13,49	<0,001
6-COMT	4339,84	101,31	<0,001

В таблице 43 представлены медиана, 5 и 95 процентили всех изучаемых показателей для каждого кластера.

Таблица 43 - Показатели суммарного балл по анкете Хорна-Остберга, суммарного балла по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» и уровня 6-COMT в кластерах

Переменные	Кластер-1	Кластер-2	Кластер-3
Суммарный балл по шкале Хорна-Остберга	66,25 [54; 73]	37,71 [26; 45]	46,33 [39; 51]
Суммарный балл по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна»	19,50 [16; 24]	13,28 [8; 17]	11,75 [7; 13]
6-COMT, нг/мл	39,75 [35,2; 48,6]	25,85 [14,6; 34,6]	9,96 [3,9; 13,7]

Из данных таблицы 43 следует, что оптимальному типу ХФО соответствуют наблюдения, входящие в кластер 1 (29 человек), умеренному изменению ХФО соответствуют наблюдения кластера 2 (107 человек), а выраженному изменению - наблюдения кластера 3 (104 человека). При этом группа с оптимальным типом ХФО полностью (100 %) была представлена пациентами с ПИМ-СФВЛЖ, группу пациентов с умеренным изменением ХФО составили 49 (46 %) пациентов с ИКМП и 58 (54 %) больных с ПИМ-СФВЛЖ, группа с выраженным изменением ХФО была представлена 81 (78 %) пациентом с ИКМП и 23 (22 %) пациентами с ПИМ-СФВЛЖ (табл. 44).

Таблица 44 - Распределение пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от степени изменения показателей ХФО

Степень изменения хронофизиологической организации	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
Выраженные изменения ХФО	23 (21 %)	81 (62 %) χ^2=17,21; df=1; p_3<0,001
Умеренные изменения ХФО	58 (53 %) χ^2=11,28; df=1; p_1<0,001	49 (28 %) χ^2=3,29; df=1; p_1=0,021 χ^2=2,08; df=1; p_3=0,149
Оптимальный тип ХФО	29 (26 %) χ^2=0,56; df=1; p_1=0,457 χ^2=6,94; df=1; p_2=0,008	0 χ^2=30,42; df=1; p_3<0,001

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с выраженным изменением ХФО в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с умеренным нарушением ХФО в соответствующих группах
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ в соответствующих подгруппах.

Представленные в таблице 44 данные показывают, что в группе ИКМП количество пациентов с выраженным изменением ХФО было статистически

значимо (p=0,021) больше, чем количество пациентов с умеренным изменением ХФО. Пациентов с оптимальным типом ХФО в данной группе выявлено не было.

В группе ПИМ-СФВЛЖ количество пациентов с умеренным изменением ХФО было статистически значимо (p<0,001 и p=0,008 соответственно) было больше, чем количество пациентов с выраженным изменением ХФО и оптимальным типом ХФО. В данной группе количество пациентов с выраженным изменением ХФО и оптимальным типом ХФО статистически значимо не различалось.

Кроме этого, выявлены статистически значимые различия в количестве пациентов с разными степенями изменений ХФО между представленными группами. Так, в группе ИКМП число пациентов с выраженным изменением ХФО было статистически значимо (p<0,001) больше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Количество пациентов с умеренным изменением ХФО в сравниваемых группах статистически значимо не различалось. Оптимальный тип ХФО выявлен только у пациентов в группе ПИМ-СФВЛЖ.

Таким образом, в группе ИКМП преобладали пациенты с выраженным изменением ХФО, а в группе ПИМ-СФВЛЖ пациенты с умеренным изменением ХФО.

Далее, мы предприняли попытку оценить клинические данные пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от степени изменения ХФО (табл. 45).

Как показывают приведенные в таблице 45 данные в группе ИКМП как в подгруппе ХСН II А стадия, так и в подгруппе ХСН II Б - III стадии статистически значимо (p=0,002 и p=0,046) преобладали пациенты с выраженным изменением ХФО над пациентами с умеренным изменением ХФО.

В группе ПИМ-СФВЛЖ в подгруппе ХСН I - II А стадии количество пациентов в зависимости от степени изменения ХФО статистически значимо не различалось. А в подгруппе ХСН II Б - III стадии количество пациентов с умеренным нарушением ХФО было статистически значимо (p=0,001 и p<0,001соответственно) больше, чем больных с выраженным изменением ХФО и

оптимальным типом ХФО. Следует обратить внимание, что количество пациентов с умеренным изменением ХФО в подгруппе пациентов ХСН II Б - III стадии было статистически значимо (p=0,046) больше, чем подгруппе ХСН I - II А стадии, а в подгруппе ХСН I - II А стадии было статистически значимо (p=0,007) больше пациентов с оптимальным типом ХФО, чем в подгруппе пациентов ХСН II Б - III стадии.

Таблица 45 - Распределение больных в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от степени изменения ХФО и стадии ХСН

Степень изменения хроно-физиологической организации	ПИМ-СФВЛЖ n=110		ИКМП n=130	
	I –II А n=81	II Б – III n=29	II А n=27	II Б – III n=103
Выраженные изменения ХФО	19 (23 %)	4 (14 %) χ^2=0,82; df=1; p_3=0,364	23 (85 %)	58 (56 %) χ^2=1,6; df=1; p_3=0,205
Умеренные изменения ХФО	34 (42 %) χ^2=3,21; df=1; p_1=0,073	24 (83 %) χ^2=10,19; df=1; p_1<0,001, χ^2=3,97; df=1; p_3=0,046	4 (15 %) χ^2=9,93; df=1; p_1=0,002	45 (44 %) χ^2=1,10; df=1; p_1=0,295, χ^2=3,95; df=1; p_3=0,046
Оптимальный тип ХФО	28 (35 %) χ^2=1,34; df=1; p_1=0,247 χ^2=0,42; df=1; p_2=0,516	1 (3 %) χ^2=1,16; df=1; p_1=0,197, χ^2=16,02; df=1; p_2<0,001, χ^2=7,12; df=1; p_3=0,007	0	0

Примечание:

p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с выраженным изменением ХФО в соответствующих группах и подгруппах,

p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с умеренным изменением ХФО в соответствующих группах и подгруппах,

p – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с ХСН I - II А для группы ПИМ-СФВЛЖ и с подгруппой ХСН II А для группы ИКМП.

Таким образом, можно предположить, что развитие самого заболевания с начальными его проявлениями в виде ХСН I - II А стадии сопровождается выраженными изменениям ХФО из-за рассогласования ритмов внутри организма (результат функциональных и органических поражений органов и систем) и расстройства синхронизации внутренних ритмов с внешними воздействиями (необходимость принимать препараты, изменением трудовой деятельности, социального статуса и др.). Далее, по-видимому, включаются компенсаторные механизмы, и вырабатывается новый устойчивый биоритмологический спектр, с поправкой на новые возможности организма, необходимый для обеспечения оптимального функционирования органов и систем в изменившихся условиях. Это определяет статистически значимый прирост пациентов в подгруппе с умеренным изменением ХФО за счет уменьшения пациентов в подгруппе с выраженным изменением ХФО по мере прогрессирования ХСН в обеих исследуемых группах.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую связь между ФК ХСН и уровенем 6-СОМТ в обеих группах (ПИМ-СФВЛЖ r=-0,38, p=0,036; ИКМП r=-0,59, p=0,015), с суммарным баллом по шкале Хорна-Остберга и суммарным баллом по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» статистически значимых связей выявлено не было.

Далее мы изучили связи уровня 6-СОМТ с ФК стенокардии в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ (рис. 14). В обеих группах пациентов выявлены отрицательные статистически значимые корреляционные связи уровня 6-СОМТ с ФК стенокардии. Это можно объяснить двойственностью действия МТ на тонус сосудов. Показано, что низкие его концентрации вызывают сокращение сосудистой стенки, что может само по себе провоцировать в комплексе с другими факторами ангинозные приступы, высокие концентрации способствуют расслаблению сосуда, при этом, по-видимому, во время приступа стенокардии происходит расход гормона [21].

Статистически значимых корреляционных связей уровня 6-СОМТ с длительностью анамнеза ИБС как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ выявлено не было.

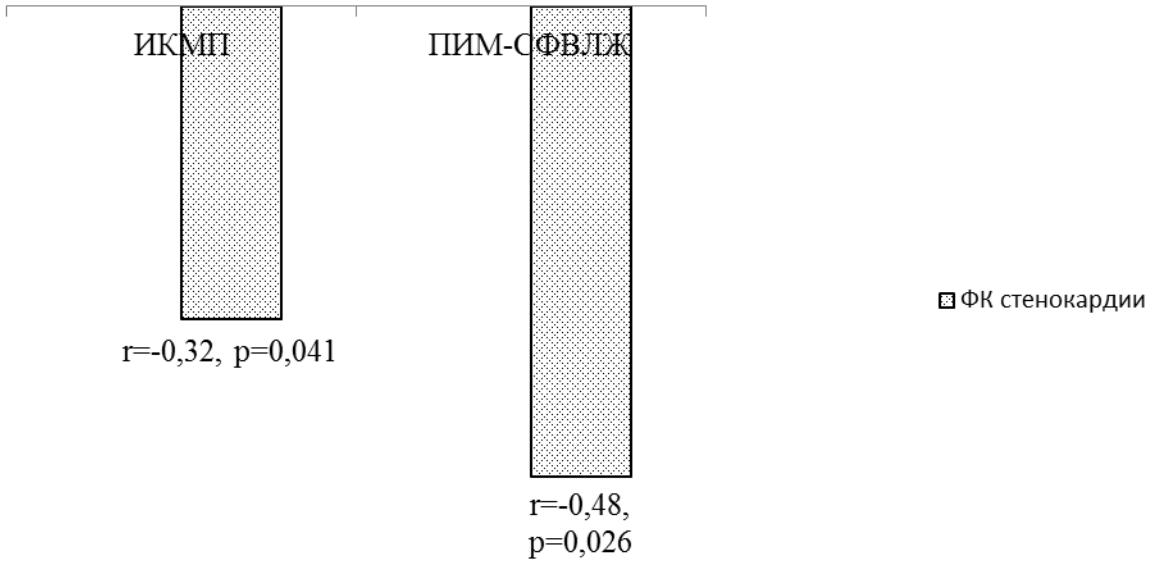


Рисунок 14 - Результаты корреляционного анализа связей уровня 6-СОМТ с ФК стенокардии в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ

Наличие циркадной ритмики АД у людей свидетельствует об участии в его регуляции МТ [272]. Мы в своей работе провели сравнение показателей САД и ДАД в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости степени изменения ХФО (табл. 46).

Представленные в таблице 46 данные показывают, что в группе ПИМ-СФВЛЖ наименьшие показатели САД и ДАД были выявлены у пациентов с оптимальным типом ХФО, что было статистически значимо меньше, чем в подгруппах пациентов с умеренным и выраженным изменением ХФО. В подгруппе пациентов с выраженным изменением ХФО были выявлены наиболее высокие значения САД и ДАД, которые статистически значимо превышали показатели в подгруппах с оптимальным типом ХФО и умеренными изменениями ХФО. Полученные данные можно объяснить отсутствием гипотензивного

эффекта МТ [21, 66, 272] в условиях его дефицита у пациентов с выраженным нарушением ХФО.

Таблица 46 - Показатели САД и ДАД в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от степени изменения ХФО (мм рт.ст.)

Степень изменения хроно-физиологической организации	ПИМ-СФВЛЖ n=110		ИКМП n=130	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Выраженные изменения ХФО	163,4 [140; 170]	97,3 [85; 110]	95,5 [75; 120]	64,7 [55; 80]
Умеренные изменения ХФО	148,2 [125; 155] p_1=0,012	91,8 [80; 100] p_1=0,044	97,9 [75; 130] p_1=0,764	65,3 [60; 80] p_1=0,791
Оптимальный тип ХФО	133,5 [120; 145] p_1=0,039, p_2=0,007	83,1 [75; 90] p_1=0,041, p_2=0,023	-	-

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с выраженным изменением ХФО в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с умеренным изменением ХФО в соответствующих группах.

В группе ИКМП статистически значимых различий в уровнях САД и ДАД в выделенных подгруппах выявлено не было.

При анализе частоты встречаемости изменений ХФО различной степени выраженности у пациентов с ФП в исследуемых группах установлено, что в группе ПИМ-СФВЛЖ с остоянной формой ФП статистически значимо преобладали пациенты с умеренной степенью изменения ХФО. В группе ИКМП с остоянной формой ФП статистически значимо преобладали пациенты с выраженной степенью изменения ХФО (табл. 47).

Таблица 47 - Распределение пациентов с постоянной формой ФП в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ в зависимости степени изменения ХФО

Степень изменения хронофизиологической организации	ПИМ-СФВЛЖ n=31	ИКМП n=62
Выраженные изменения ХФО	6 (19 %)	43 (69 %) χ^2=7,41; df=1; p_3=0,006
Умеренные изменения ХФО	22 (71 %) χ^2=6,50; df=1; p_1=0,010	19 (31 %) χ^2=5,00; df=1; p_1=0,025, χ^2=6,30; df=1; p_3=0,012
Оптимальный тип ХФО	3 (12 %) χ^2=0,87; df=1; p_1=0,349, χ^2=10,81; df=1; p_2=0,001	-

Примечание:
p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с выраженным изменением ХФО в соответствующих группах,
p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов с умеренным изменением ХФО в соответствующих группах,
p_3 – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ в соответствующих подгруппах.

Таким образом, в исследовании установлены особенности ХФО пациентов в исследуемых группах. В группе ИКМП преобладали пациенты с выраженным изменением ХФО, а большинство пациентов с ПИМ-СФВЛЖ имели умеренные изменения ХФО. В обеих группах были выявлены связи степени изменения ХФО с клиническими данными пациентов. Это открывает перспективу более эффективного проведения диагностических мероприятий, используя показатели ХФО в качестве дополнительных критериев оценки тяжести изучаемых заболеваний.

В настоящее время определение уровня 6-СОМТ при исследуемых заболеваниях ограничено. Одна из причин этого, не определены пороговые значения, что может затруднять интерпретацию результатов. С целью определения этих значений для пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП был произведен анализ ROC-кривых и рассчитаны «точки разделения» (cut off).

Пороговый уровень 6-COMT, значимый для диагностики ПИМ-СФВЛЖ, составил 35,2 нг\мл, при этом площадь под кривой ROC составила 0,592 [ДИ 0,46 - 0,84] (p=0,042). Уровни 6-COMT выше порогового значения были выявлены у 86 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и у 12 человек группы контроля, уровни ниже порогового значения были выявлены у 24 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и у 38 человека группы контроля.

Далее нами был произведен расчет рисков развития ПИМ-СФВЛЖ у пациентов с уровнями 6-COMT выше порогового значения.

Так, АР развития ПИМ-СФВЛЖ в группе больных с уровнями 6-COMT выше порогового значения составил 0,78 или 78 %, а в контрольной группе - 0,24 или 24 %. ПАР риска развития ПИМ-СФВЛЖ в группе пациентов с уровнями 6-COMT выше порогового значения составило 0,54 [95 % ДИ 0,53; 0,54] или 54 %. ДИ не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми.

Значение ОР развития ПИМ-СФВЛЖ в группе пациентов с уровнями 6-COMT выше порогового значения относительно группы пациентов с уровнями 6-COMT ниже порогового значения составило 3,25 [95 % ДИ 3,23; 3,27]. Так как, показатель ОР был выше 2,5, это позволило расценить риск как высокий. Также на статистически значимое увеличение развития риска развития ПИМ-СФВЛЖ при уровне 6-COMT выше порогового значения указывало значение ДИ больше 1, и значение показателя ПОР больше 1, а именно 2,25.

ОШ развития ПИМ-СФВЛЖ у пациентов с уровнями 6-COMT выше порогового значения, относительно пациентов с уровнями 6-COMT ниже порогового значения составило 11,34 [95 % ДИ 11,24; 11,44]. То, что значение ДИ больше 1 указывает на статистическую значимость различий по изучаемому признаку между группами пациентов с уровнями 6-COMT выше и ниже пороговых значений.

Диагностическая чувствительность определенного нами порогового значения уровня 6-COMT для пациентов с ПИМ-СФВЛЖ составила 78 %.

Диагностическая специфичность - 76 %. Точность (диагностическая эффективность теста) - 77,5 %.

Мы также определили пороговый уровень 6-СОМТ, значимый для диагностики ИКМП, который составил 14,5 нг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила 0,560 [ДИ 0,44 – 0,84] (p=0,045). Уровни 6-СОМТ выше порогового значения были выявлены у 93 пациентов с ИКМП и у 34 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ, уровни 6-СОМТ ниже порогового значения были выявлены у 37 пациентов с ИКМП и у 76 пациентов с ПИМ-СФВЛЖ.

Далее нами был произведен расчет рисков развития ИКМП у пациентов с уровнями 6-СОМТ выше порогового значения.

Так, АР развития ИКМП в группе больных с уровнями 6-СОМТ выше порогового значения составил 0,71 или 71 %, а в контрольной группе - 0,30 или 30 %. ПАР развития ИКМП у пациентов с уровнями 6-СОМТ выше порогового значения составило 0,40 [95 % ДИ 0,39; 0,40] или 40 %. ДИ не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми.

Значение ОР развития ИКМП в группе пациентов с уровнями 6-СОМТ выше порогового значения относительно группы пациентов с уровнями 6-СОМТ ниже порогового значения составило 2,31 [95 % ДИ 2,29; 2,31]. Так как показатель ОР был выше 2,0, это позволило расценить его как повышенный. Также, на статистически значимое увеличение развития риска развития ИКМП при уровне экскреции 6-СОМТ выше порогового значения указывало значение ДИ больше 1, и значение показателя повышения ОР больше 1, а именно 1,31.

ОШ развития ИКМП у пациентов с уровнями 6-СОМТ выше порогового значения, относительно пациентов с уровнями 6-СОМТ ниже порогового значения составило 5,56 [95 % ДИ 5,59; 5,66]. То, что значение ДИ больше 1 указывает на статистическую значимость различий по изучаемому признаку между группами пациентов с уровнями 6-СОМТ выше и ниже пороговых значений.

Диагностическая чувствительность определенного нами порогового значения уровня 6-СОМТ для пациентов с ИКМП составила 71 %. Диагностическая специфичность - 69 %. Точность (диагностическая эффективность теста) - 70 %.

Таким образом, представленные выше данные позволяют рассматривать определение уровня 6-СОМТ у пациентов с перенесенныи ИМ в качестве дополнительного диагностического критерия ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

6.3. Связи уровня 6-сульфатоксимелатонина с показателями обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В нашем исследовании был проведен корреляционный анализ связей уровня 6-СОМТ с показателями обмена коллагена в исследуемых группах (табл. 48).

Таблица 48 - Результаты корреляционного анализа связей уровня 6-СОМТ с показателями обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Маркеры обмена коллагена	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
TGF-β_1	r=-0,28, p=0,046	r=-0,22, p=0,048
MMP-1	r=-0,42, p=0,037	r=-0,64, p=0,013
TIMP-1	r=-0,36, p=0,039	r=-0,23, p=0,047
ОФИК	r=-0,21, p=0,045	r=-0,17, p=0,046
АТК I типа	r=-0,03, p=0,794	r=-0,04, p=0,881
АТК III типа	r=-0,04, p=0,806	r=-0,01, p=0,972

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Выявленные в исследовании статистически значимые корреляционные связи уровня 6-СОМТ с показателями обмена коллагена, свидетельствуют о сопряжённости процессов ремоделирования внеклеточного матрикса со снижением секреции МТ при изучаемых заболеваниях.

6.4. Связь уровня 6-сульфатоксимелатонина с индексом левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Оценивая клинико-диагностическое значение определения уровня 6-СОМТ в исследуемых группах, мы провели корреляционный анализ уровня 6-СОМТ с индексом E_A/E_{LV}, характеризующим структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (табл. 49).

Таблица 49 - Результаты корреляционного анализа связей уровня 6-СОМТ с индексом E_A/E_{LV} в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
Индекс E_A/E_{LV}	r=-0,41, p=0,029	r=-0,57, p=0,015

Примечание:
r – коэффициент корреляции,
p – уровень статистической значимости коэффициент корреляции.

Наличие выявленных статистически значимых связей между исследуемыми показателями с одной стороны говорит о сопряженности процессов нарушения ЛЖАВ и снижения МТ при исследуемых заболеваниях. А с другой стороны позволяет рассматривать уровень 6-СОМТ в качестве биомаркера, характеризующего состояние середечно-сосудистой системы.

6.5. Сравнительная характеристика показателей хронофизиологической организации пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Производя оценку показателей ХФО у больных ИКМП, мы также оценили возможное влияние сопутствующей патологии ХОБЛ на их изменения.

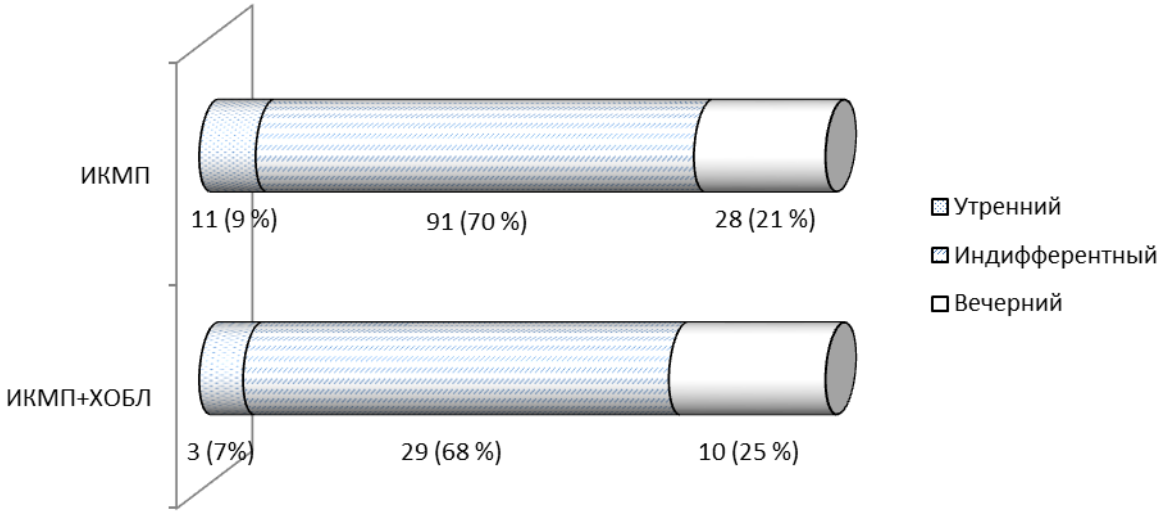


Рисунок 15 - Распределение пациентов в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ в зависимости от биоритмологических стереотипов (n/%)

Как показывают приведенные на рисунке 15 данные, в группе ИКМП+ХОБЛ распределение пациентов в зависимости от биоритмологических стереотипов имело схожую тенденцию с распределением пациентов в группе ИКМП. В группе ИКМП+ХОБЛ количество пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом статистически значимо (χ^2=16,11; df=1; p<0,001 и χ^2=6,48; df=1; p_1=0,011 соответственно) преобладало над количеством пациентов с утренним и вечерним биоритмологическими стереотипами.

Анализ результатов «Анкеты бальной оценки субъективных характеристик сна» показал, что у всех (42 (100 %)) пациентов в группе ИКМП+ХОБЛ были выявлены расстройства сна, в то время как в группе пациентов с изолированной ИКМП было выявлено расстройство сна у 124 (95 %) человек и у 6 (5 %) человек установлены пограничные изменения сна. При этом в группе ИКМП+ХОБЛ суммарный показатель по используемой анкете составил 13,5 [7; 16] балла и был статистически значимо (p=0,014) меньше, чем в группе ИКМП - 15,7 [9; 19] балла. Полученные данные можно объяснить тем, что ХОБЛ вносит свой вклад в разрушение и так измененного сна. Это происходит за счет усугубления «невыгодного» положения пациента в кровати во время сна в условиях дисфункции дыхательной мускулатуры и неэффективной работы диафрагмы,

повышения сопротивления верхних дыхательных путей за счет локального воспаления слизистой оболочки ротоглотки на фоне курения, более выраженной гипоксии и гиперкапнии отрицательно воздействующей на структуры мозга имеющие гипногенные свойства и способствуя прогрессированию нейрокогнитивной дисфункции [184].

Определение уровня 6-СОМТ в изучаемых группах показало, что в группе ИМКП+ХОБЛ он составил 13,8 [4,1; 21,6] нг/мл и был статистически значимо (p=0,032) ниже, чем в группе ИКМП - 15,8 [4,3; 25,9] нг/мл.

Кроме этого, в обеих группах выявлены статистически значимые корреляционные связи уровня 6-СОМТ с ИКЧ (ИМКП r=0,37, p=0,028; ИКМП+ХОБЛ r=0,48, p=0,019). Можно предположить, что длительная выраженная гипоксия и токсическое действие табачного дыма запускают различные патогенетические механизмы, приводящие к снижению синтеза МТ, а возможно и к истощению резервных возможностей клеток эпифиза, что приводит к срыву компенсаторно-приспособительных реакций в которых он активно участвует (кадио- и нейропротекция, хронотропия, вазодилатация, иммуномодуляция и др.) [22, 272].

Таким образом, хронофизиологическая индивидуализация больных группы ИКМП+ХОБЛ характеризуются более выраженными расстройствами сна и снижением уровня 6-СОМТ, чем у пациентов группы ИКМП.

ГЛАВА 7. Прогнозирование риска развития ишемической кардиомиопатии

Диагностика заболеваний на ранних стадиях и разработка алгоритмов прогноза развития и течения заболевания, с целью принятия своевременных и адекватных мер по предупреждению развития и прогрессирования болезни, представляет в настоящее время значительный интерес для клинической практики.

Мы в своем исследовании, выявив различия по изученным показателям между группами ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, разработали математическую модель прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ. Для выявления возможных предикторов развития ИКМП сначала из клинических данных (возраст, длительность анамнеза ИБС и гипертонического анамнеза, ФК стенокардии, стадия и ФК ХСН, наличие ФП, ИКЧ, семейный анамнез, результаты теста 6-МХ и ШОКС) и показателей специальных лабораторно-инструментальных методов исследования (уровни TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, NT-proBNP, MR-proADM, 6-COMT, показатель ОФИК, индекс E_A/E_{LV}, показатели Ea и Ees, ФВ ЛЖ, индекс Tei ЛЖ (по данным ТДЭхоКГ)) на основе матрицы показателей корреляции были исключены коллинеарные дублирующие факторы. А затем методом логистической регрессии был произведен отбор предикторов (переменных в уравнении) для включения в прогностический алгоритм риска развития ИКМП. При этом наибольшая предикторная значимость была выявлена у следующих показателей: уровни TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, NT-proBNP, MR-proADM, индекс E_A/E_{LV}, индекс Tei ЛЖ (по данным ТДЭхоКГ). Следует отметить, что указанные выше клинические предикторы не имели прогностической ценности.

В качестве исходов в разработанной нами модели использовались два варианта развития событий через три года после перенесенного ИМ: 1 - не развилась ИКМП (ЛЖ сохранил структурно-функциональные показатели в пределах референсных значений) и 2 - развилась ИКМП (произошли дилатация и снижение фракции выброса ЛЖ).

Полученный алгоритм имел следующий вид: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, где

$$z = 0{,}022 \times \text{NT} - \text{proBNP} + 0{,}553 \times \text{ММП} - 1 + 2{,}446 \times \text{индекс EA/ELV} - 20{,}221$$

p - вероятность развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ,

NT-proBNP - уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа B (пг/мл),

MMP-1 - уровень матриксной металлопротеиназы-1 (нг/мл),

индекс E_A/E_{LV} - значение индекса левожелудочкового-артериального взаимодействия,

e – константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Данное уравнение логит-регрессии было отобрано из десятка других, так как имело наиболее высокую точность предсказания. Оценка его значимости производилась с использованием Omnibus Test (χ^2=51,64, df=1; p<0,001) и Hosmer and Lemeshow Test (χ^2=14,821; df=8; p=0,046), результаты которых указывают на статистическую значимость модели (табл. 50 и 51).

Таблица 50 - Результаты Omnibus Test

Step 1	Chi-square	df	Sig.
Step	51,64	1	<0,001
Block	51,64	1	<0,001
Model	51,64	1	<0,001

Таблица 51 - Результаты Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	14,821	8	0,046

В таблице 52 наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 - не развилась ИКМП, 2 - развилась ИКМП) противопоставляются предсказанным

показателям на основе предложенной математической модели, то есть развилась или не развилась ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ.

Представленные в таблице 52 данные говорят о том, что из 58 (100 %) пациентов, отобранных для прогноза истинно положительные результаты получены у 14 пациентов (24 %), ложно отрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты у 3 пациентов (5 %). Истинно отрицательные результаты получены у 37 пациентов (64 %), ложно положительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты получены у 4 пациента (7 %). Таким образом, правильно были распознаны 51 случай, что составляет 88 %.

Таблица 52 - Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель		Прогнозируемый показатель		
		Развилась ИКМП		Процент верных прогнозов
		Нет	Да	
Развилась ИКМП	Нет	37	4	90
	Да	3	14	82
Суммарный процентный показатель				88

Диагностическая чувствительность разработанного нами прогностического алгоритма составила 82 %. Диагностическая специфичность теста составила 90 %. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 86 %. Прогностическая ценность положительного результата составила 78 %. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 93 %.

Кроме этого была рассчитана прогностическая критериальная валидность теста (коэффициент валидности - r=0,68). Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда (табл. 53). Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели.

Таблица 53 - Переменные в математической модели

Step 1	β-коэффициент регрессии	Стандартная ошибка β-коэффи-циента	Значение статистического критерия Вальда	Число степеней свободы	p
NT-proBNP	0,022	0,009	5,733	1	0,017
MMP-1	0,553	0,274	4,060	1	0,044
Индекс E_A/E_{LV}	2,446	1,169	4,383	1	0,036
Constant	-20,221	7,992	6,402	1	0,011

Следует обратить внимание на то, что при пошаговом включении отобранных предикторов (уровни NT-proBNP, MMP-1 и индекс E_A/E_{LV}), уравнение с одним предиктором (уровень NT-proBNP) обеспечивало уровень конкордации в 74 % (табл. 54).

Таблица 54 - Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель		Прогнозируемый показатель		
		Развилась ИКМП		Процент верных прогнозов
		Нет	Да	
Развилась ИКМП	Нет	34	7	83
	Да	8	9	53
Суммарный процентный показатель				74

Таблица 55 - Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель		Прогнозируемый показатель		
		Развилась ИКМП		% верных прогнозов
		Нет	Да	
Развилась ИКМП	Нет	36	5	88
	Да	5	12	71
Суммарный процентный показатель				83

Уравнение с включением второго предиктора (уровень ММР-1) уже обеспечивало уровень конкордации 83 %, то есть второй предиктор увеличил данный уровень на 9 % (табл. 55).

Включение в модель показателя индекса E_A/E_{LV} также увеличивало уровень конкордации еще на 5 % (табл. 52). Последующее пошаговое включение в модель других предикторов не приводила к увеличению уровня кронкордации и было признано нецелесообразным.

Также оценка качества разработанной математической модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). При включении в прогностическую модель одного предиктора (уровень NT-proBNP), показатель AUC составил 0,77 с 95 % ДИ 0,61-0,92, что указывало на хорошее (AUC в диапазоне 0,7 - 0,8) качество данной математической модели. При включении в модель двух предикторов (уровни NT-proBNP и ММР-1) показатель AUC увеличивался до 0,84 (95 % ДИ 0,70; 0,97). Для модели, включающей три предиктора (уровни NT-proBNP, ММР-1 и индекс E_A/E_{LV}), AUC составил 0,9 (95 % ДИ 0,788; 1,011), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Таким образом, разработанный в данном исследовании алгоритм прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ, имеет высокую специфичность, чувствительность и эффективность. Следовательно, использование данного алгоритма в клинической практике позволит своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия у пациентов с перенесенным ИМ, с целью предупреждения развития ИКМП. Это повысит качество жизни больных и снизит показатели инвалидизации и смертности.

Клинические исследования показывают, что наличие ХОБЛ у больных ИБС приводит к ухудшению ее течения, усугубляя клинические проявления болезни. Мы в своем исследовании произвели расчет рисков развития выраженного снижения функциональных возможностей пациентов (развитие 4 ФК ХСН) в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ. Значение АР развития 4 ФК ХСН в группе

ИКМП составило 0,32 или 32 %, а в группе ИКМП+ХОБЛ 0,55 или 55 %. ПАР развития 4 ФК ХСН в группе ИКМП+ХОБЛ составило 0,22 [95 % ДИ 0,21; 0,23] или 22 %. ДИ не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми. Значение ОР развития 4 ФК ХСН в группе ИКМП+ХОБЛ относительно группы ИКМП составило 1,69 [95 % ДИ 1,68; 1,70]. Так как показатель ОР находился в диапазоне от 1,5 до 2,0, это позволило расценить его как средний. ОШ развития 4 ФК ХСН в группе ИКМП+ХОБЛ, относительно группы ИКМП составило 2,53 [95 % ДИ 2,51; 2,55]. То, что значение ДИ больше 1 указывает на статистическую значимость различий по изучаемому признаку между группами ИКМП+ХОБЛ и ИКМП.

Таким образом, установлено, что наличие ХОБЛ у больных ИКМП приводит к повышению риска развития выраженного снижения функциональных возможностей пациентов, ухудшая клинический статус пациентов.

Для демонстрации изложенных выше результатов исследования приводятся следующие клинические примеры.

Клинический пример № 1

Больной Р., 58 лет, (карта стационарного больного № 4521), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГКБ №4 имени В.И. Ленина с 9.03.11 г. по 21.03.11г. с основным диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК III. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2009 год). Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. Артериальная гипертензия III стадии, 2 степени. Риск 4. ХСН II А. ФК 3.

Сопутствующие диагнозы: Ожирение II степени. Хронический панкреатит в стадии ремиссии.

Поступил с жалобами на боли за грудиной давящего характера, возникающие во время прохождения по ровной поверхности на 150-200 м; подъеме на один этаж, боли купируются прекращением физической нагрузки,

приемом нитроглицерина; одышку при умеренной физической нагрузке; повышение АД до 170/90 мм рт.ст.; головные боли на фоне повышенного АД; быструю утомляемость.

Из анамнеза: С 50 лет стали беспокоить боли за грудиной при интенсивной физической нагрузке. В 2009 году перенес инфаркт миокарда, состоит на «Д»-учете у кардиолога. Последняя госпитализация в 2010 г. по поводу прогрессирующей стенокардии. В последний месяц, на фоне постоянного приема назначенных препаратов, стало повышаться АД и участились приступы болей за грудиной. Госпитализирован в связи с ухудшением состояния.

Социальный статус: работает.

Семейный анамнез по ССЗ: мать умерла в возрасте 68 лет от инфаркта миокарда, у брата артериальная гипертензия.

Вредные привычки: отрицает.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 168 см, вес 100 кг, индекс массы тела 35,4 кг/м^2, площадь поверхности тела 2,09 м$^{2.}$

Тип конституции гиперстенический. Общее состояние удовлетворительное. Пациент в сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное, незначительно ослабленное, единичные влажные хрипы в нижнебоковых отделах. ЧДД=18 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца незначительно приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, акцент II тона на аорте. Ps=64 в 1 мин, ЧСС=64 в 1 мин, $АД_D$=$АД_S$=160/90 мм рт. ст. Язык влажный, умеренно обложенный белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена. Отеков нет. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 3 балла.

Результаты психодиагностических методов обследования:

Суммарный балл по тесту Хорна–Остберга – 71 (утренний биоритмологический стереотип),

Суммарный бал по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» - 23 балла - сон не нарушен (скорость засыпания – 4 балла, продолжительность сна - 4 балла, глубина сна – 4 балла, качество сна – 4 балла, количество сновидений – 4 балла, самочувствие после утреннего пробуждения – 3 балла).

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты 5,1х10^{12}/л, гемоглобин 142 г/л, гематокрит 38,1, тромбоциты 234 х10^{9}/л, лейкоциты 7,1 х10^{9}/л, лимфоциты 31 %, сегментоядерные 62 %, моноциты 7 %. Скорость оседания эритроцитов 14 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 100,0 мл. Цвет соломенно-желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1022. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 1 – 1 - 2 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1 - 1 - 0 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 72,1 г/л, альбумин 45,8 г/л, мочевина 5,2 ммоль/л, креатинин 96 мкмоль/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, общий холестерин 6,4 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л, ЛПНП 4,8 ммоль/л, ЛПОНП 0,4 ммоль/л, КАТ 4,3, билирубин общий 12,8 мкмоль/л, билирубин прямой 2,7 мкмоль/л, АСТ 21 ед/л, АЛТ 23 ед/л, натрий 146 мкмоль/л, калий 4,3 мкмоль/л, КФК-МФ 8,4 ед/л, ЛДГ 193 ед/л, протромбиновый индекс – 98 %.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень трансформирующего фактора роста-β_1 – 35,8 нг/мл,

Уровень матриксной металлопротеиназы-1 – 4,6 нг/мл,

Уровень ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – 306 нг/мл,

Соотношение матриксная металлопротеиназа-1/ингибитор матриксной металлопротеиназы-1- 0,015,

Титр антител к коллагену I типа – 1:100,

Титр антител к коллагену III типа – 1:50,

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В – 178 пг/мл,

Уровень проадреномедуллина – 0,59 нмоль/л,

Уровень 6-сульфатоксимелатонина – 38 нг/мл.

Тест 6-МХ – 284 м.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. ЧСС 65 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. Рубцовые изменения боковой и задней стенок левого желудочка. Диффузные нарушения процессов реполяризации левого желудочка.

СМ ЭКГ: мониторирование проводилось в течение 21 часа 55 минут в условиях стационара, на фоне плановой лекарственной терапии. Переносимость и качество исследования удовлетворительные. За период наблюдения регистрировался синусовый ритм с проявлениями синусовой аритмии, признаки нарушения межпредсердной проводимости (зубец Р 0,12 - 0,13 сек.), нарушение внутрижелудочковой проводимости. ЧСС в дневное время от 42 в мин. до 102 в мин. (средняя ЧСС за день 61 в мин.), ночью от 39 в мин. до 67 в мин. (средняя ЧСС за ночь 58 в мин.). Среднесуточная ЧСС 60 в мин. Суточная вариабельность сердечного ритма снижена за счет смещения спектра ЧСС в сторону брадикардии. Циркадный индекс 1,18 (18%) снижен, ригидный профиль ЧСС. Пауз более 2,0 сек. не зарегистрировано. Зарегистрированы единичные политопные предсердные экстрасистолы, обычные и поздние, всего 27 штук; единичные политопные полиморфные желудочковые экстрасистолы, всего 11 штук, в том числе поздние, градация по Лауну - III. Диагностически значимого смещения сегмента ST и зубца Т не выявлено.

R-графия органов грудной клетки: Легочные поля без видимых патологических изменений. Корни структурны. Купол диафрагмы четкий. Синусы свободны. Сердце умеренно расширено в поперечнике за счет гипертрофии левого желудочка, аорта уплотнена.

УЗИ органов брюшной полости и почек: Диффузные изменения в поджелудочной железе. Состояние после холецистэктомии. В почках патологических эхо-структурных изменений не выявлено.

СМАД: исследование проведено на фоне отмены гипотензивной терапии. Заключение: Днем стабильная систолическая гипертензия с высокой вариабельностью систолического давления. Ночью - транзиторная систолическая гипертензия. Нарушений циркадного профиля АД не выявлено. (Тип кривой – dipper).

ЭхоКГ. Камеры сердца не расширены. Умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка. Атеросклеротические изменения стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Глобальная сократительная способность левого желудочка не нарушена, гипокинез заднего сегмента в базальном отделе левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка по типу нарушения релаксации. Митральная регургитация 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Показатель СДЛА в пределах нормы. Перикард без особенностей. Патологических образований в полостях сердца не выявлено.

ЧСС 65 в мин. АД = 145/80 мм рт.ст. (на момент исследования)

КДР 4,8 см, КСР 3,2 см, ФВ ЛЖ 62 %, КДО лж 107 мл, КСО лж 40 мл, УО 72 мл, ЛП 3,7 см (4,3х3,2 см), ТМЖП 1,6 см, ТЗСЛЖ 1,4 см, ММЛЖ 263 г, ИММЛЖ 125 г/м^2, Ve 0,56 м/с, Va 0,85 м/с, Ve /Va 0,65, индекс Tei ЛЖ 0,51 (по данным ТДЭхоКГ). СДЛА 12 мм рт.ст.

Результаты специальных расчетных показателей по данным ЭКГ и ЭхоКГ:

Объемная фракция интерстициального коллагена левого желудочка – 12,7 %,

Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия - 0,62,

Артериальный эластанс –1,97 мм рт.ст./мл,

Левожелудочковый эластанс – 3,18 мм рт.ст./мл.

Клинический пример № 2

Больной Б., 56 лет, (карта стационарного больного № 5782), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГКБ № 4 имени В.И. Ленина с 13.05.13 г. по 28.05.13 г. с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК II. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2010 год). Ишемическая кардиомиопатия. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. ХСН II Б. ФК 4.

Сопутствующие диагнозы: Хронический холецистит в стадии ремиссии. Хронический панкреатит в стадии ремиссии.

Поступил с жалобами на выраженную общую слабость; быструю утомляемость; одышку при незначительной физической нагрузке; вынужденное сидячее положение; отеки голеней и стоп; прибавку в весе; перебои в работе сердца; сжимающие боли за грудиной при подъеме на 3 этаж; головные боли; плохой сон.

Из анамнеза: с молодого возраста на периодических медицинских осмотрах выявлялось повышение АД. По поводу артериальной гипертензии на учете у терапевта и кардиолога не состоял, гипотензивные препараты регулярно не принимал. В феврале 2010 года перенес Q-образующий инфаркт миокарда, через год после этого стал отмечать ухудшение состояния, выраженную одышку, отеки нижних конечностей, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В сентябре 2011 года госпитализирован в ГКБ № 3, где по данным ЭхоКГ выявлено расширение камер сердца со снижением ФВ ЛЖ и выставлен диагноз Ишемическая кардиомиопатия. После выписки из стационара регулярно наблюдается у кардиолога, неоднократно лечился в стационарах города. В последние 2-3 месяца по семейным обстоятельствам (переезд) стал пропускать прием лекарственных препаратов, после чего отметил выраженное ухудшение состояния.

Социальный статус: не работает, инвалид 2 группы.

Семейный анамнез по ССЗ: отец умер в возрасте 62 лет от острого нарушения мозгового кровообращения.

Вредные привычки: курение (1 пачка в день), индекс курящего человека – 27 пачка/лет, с 2011 года не курит.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 172 см, вес 75 кг, индекс массы тела 25,3 кг/м^2, площадь поверхности тела 1,88 м^2.

Тип конституции нормостенический. Общее состояние средней тяжести. Положение в кровати вынужденное – сидячее. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы бледные, чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме, отмечается незначительный цианоз губ и акроцианоз. В положении лежа определяется набухание яремных вен. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Перкуторно над легкими легочный звук, притупление легочного звука в нижнее-боковых отделах. Аускультативно: дыхание везикулярное, в нижнее-боковых отделах ослабленное, выслушиваются единичные влажные хрипы. ЧДД=24 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены в обе стороны: влево на 3 см, вправо на 1 см. Тоны сердца глухие, ритм сердечной деятельности неправильный, выслушивается систолический шум на верхушке сердца. Ps - аритмичный, 90 в 1 мин, ЧСС=120 в 1 мин. $АД_D$=$АД_S$=100/70 мм рт. ст. Язык влажный, умеренно обложенный желто-белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно увеличена, выступает на 5 см из-под реберной дуги по правой среднеключичной линии, незначительно болезненная. Отмечаются отеки голеней и стоп. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 12 баллов.

Результаты психодиагностических методов обследования:

Суммарный балл по тесту Хорна–Остберга – 45 (индифферентный биоритмологический стереотип),

Суммарный бал по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» - 16 баллов - сон нарушен (скорость засыпания – 2 балла,

продолжительность сна – 4 балла, глубина сна – 2 балла, качество сна – 2 балла, количество сновидений – 3 балла, самочувствие после утреннего пробуждения –3 балла).

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты 4,6x10^{12}/л, гемоглобин 121 г/л, гематокрит 38,1, тромбоциты 223x10^{9}/л, лейкоциты 7,6 x10^{9}/л, лимфоциты 30 %, сегментоядерные 64 %, эозинофилы 1 %, моноциты 5 %. Скорость оседания эритроцитов 16 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 100,0 мл. Цвет соломенно-желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1010. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 0-1-1 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1-1-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 63 г/л, альбумин 40,1 г/л, мочевина 5,2 ммоль/л, креатинин 105 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, холестерин 7,5 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л, ЛПВП 1,6 ммоль/л, ЛПНП 5,6 ммоль/л., ЛПОНП 0,3 ммоль/л., КАТ 3,7, билирубин общий 24 мкмоль/л, билирубин прямой 4,2 мкмоль/л, АСТ 26 ед/л, АЛТ 25 ед/л, натрий 140 мкмоль/л, калий 4,3 мкмоль/л, КФК-МФ 9,1 ед/л, ЛДГ 193 ед/л, протромбиновый индекс 97 %.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень трансформирующего фактора роста-β_1 – 19,6 нг/мл,

Уровень матриксной металлопротеиназы-1 – 20,4 нг/мл,

Уровень ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – 196 нг/мл,

Соотношение матриксная металлопротеиназа-1/ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 - 0,102,

Титр антител к коллагену I типа – 1:200,

Титр антител к коллагену III типа – 1:100,

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В – 1070 пг/мл

Уровень проадреномедуллина – 1,78 нмоль/л,

Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче – 17 нг/мл.

Тест 6-МХ – 68 м.

ЭКГ: Электрическая ось сердца отклонена влево. Фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. ЧСС – 85 - 128 в мин. Гипертрофия левого желудочка и левого предсердия. Рубцовые изменения передне-перегородочной и боковой стенок левого желудочка.

СМ ЭКГ: мониторирование проводилось в течение 22 часов 23 минут в условиях стационара, на фоне плановой лекарственной терапии. Переносимость и качество исследования удовлетворительные. За период наблюдения регистрировалась фибрилляция предсердий нормо- и тахисистолическая форма с ЧСС 51-64-72-86-98-110-114-127-130-138-147 в минут. ЧСС в дневное время от 55 до 122 в мин. (средняя ЧСС за день 80 в мин.), ночью от 54 в мин. до 114 в мин. (ср. ЧСС за ночь 72 в мин.). Средне-суточная ЧСС 78 в минуту. Циркадный индекс 1,3 (30%) в пределах нормы. Зарегистрированы единичные политопные предсердные экстрасистолы, обычные, поздние и ранние с аберрантным и блокированным комплексом QRS, временами по типу би- и тригеминии, всего 179 штук, в том числе 3 парные; единичные политопные полиморфные желудочковые экстрасистолы, временами по типу би- (1 эпизод) и тригеминии (11 эпизодов), всего 481 штук, обычные и интерполированные, градация по Лауну - III. Диагностически значимого смещения сегмента ST и зубца Т не выявлено.

R-графия органов грудной клетки. В легких без очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок усилен в нижних отделах, корни расширены за счет венозного застоя. Купол диафрагмы четкий. Синусы свободны. Тень сердце значительно расширена в поперечнике, преимущественно за счет левых отделов.

УЗИ органов брюшной полости и почек: Гепатомегалия. Диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. Деформация желчного пузыря, признаки хронического бескаменного холецистита. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

ЭхоКГ: Дилатация левого желудочка, левого предсердия, правого предсердия. Склеротические изменения стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Глобальная сократительная способность левого

желудочка снижена, диффузный гипокинез стенок левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по рестриктивному типу. Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 2 степени, регургитация на клапане легочной артерии 1 степени. Показатель СДЛА повышен (признаки легочной гипертензии 1 степени). Перикард без особенностей. Патологических образований в полостях сердца не выявлено.

ЧСС 90 - 120 в мин (фибрилляция предсердий). АД = 100/60 мм рт.ст. (на момент исследования)

КДР 7,1 см, КСР 6,0 см, ФВ ЛЖ 34 % , КДО лж 256 мл, КСО лж 167 мл, УО 41 мл, ЛП 4,2 см (5,6х4,6 см), V лп 87 мл, ПЖ 3,6 см, ПП 5,2х4,5 см. ТМЖП 1,0 см, ТЗСЛЖ 0,8 см, ММЛЖ 268 г, ИММЛЖ 143 г/м^2, Ve 0,85 м/с, Va 0,34 м/с, Ve /Va 2,5, индекс Tei ЛЖ 0,98 (по данным ТДЭхоКГ). СДЛА 48 мм рт.ст.

Результаты специальных расчетных показателей по данным ЭКГ и ЭхоКГ:

Объемная фракция интерстициального коллагена левого желудочка – 7,8 %,

Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия – 3,96,

Артериальный эластанс –2,19 мм рт.ст./мл,

Левожелудочковый эластанс – 0,53 мм рт.ст./мл.

Клинические примеры № 1 и № 2 демонстрируют, что у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ уровни биохимических маркеров обмена коллагена, отражающие синтез коллагена, и показатель ОФИК повышены, что свидетельствует об активации процессов фиброобразования в межклеточном матриксе миокарда и высоком содержании коллагена в нем. На фоне этого у пациента с ИКМП диагностирован высокий уровень ММР-1, что говорит об одновременном усилении процессов распада коллагена.

Также у пациента с ИКМП имеются умеренные изменения показателей ХФО: индифферентный биоритмологический стереотип, нарушения сна и низкий уровень 6-СОМТ, в то время как у пациента с ПИМ-СФВЛЖ выявлены утренний биоритмологический стереотип, отсутствие нарушений сна и уровень 6-СОМТ в пределах референсных значений, что характерно для оптимальной ХФО.

Кроме этого индекс Ea/Ees у больного ИКМП повышен, что говорит о выраженном нарушении ЛЖАВ, а у больного с ПИМ-СФВЛЖ он находятся в пределах оптимальных значений, что свидетельствует об оптимальном взаимодействии между ЛЖ и артериальной системой.

Далее для иллюстрации усугубляющего влияния сопутствующей патологии ХОБЛ на клинико-функциональный статус, нарушение баланса обмена коллагена в сторону его распада, выраженность изменений показателей ХФО и ЛЖАВ у больного ИКМП приведен следующий клинический пример.

Клинический пример № 3

Больной К., 54 лет, (карта стационарного больного № 6169), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГКБ №4 имени В.И. Ленина с 18.09.13 г. по 1.10.13 г. с основным диагнозом:

ИБС: Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2011 г.). Ишемическая кардиомиопатия. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. ХСН II Б. ФК 4.

Сопутствующий диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких II стадии, средней тяжести, бронхитический тип, стабильное течение. ДН II степени.

Поступил с жалобами на выраженную общую слабость и быструю утомляемость; апатию; одышку при физической нагрузке (передвижение в пределах квартиры); постоянный кашель с трудноотделяемой мокротой; вынужденное сидячее положение; отеки голеней и стоп; перебои в работе сердце и сердцебиение; головокружение; плохой сон.

Из анамнеза: После 40 лет стали беспокоить головные боли на фоне повышенного АД, верифицирован диагноз артериальная гипертензия, гипотензивные препараты регулярно не принимал. В марте 2011 года перенес Q-образующий инфаркт миокарда. Прошел все этапы реабилитации, рекомендуемые препараты принимал регулярно. Тем не менее, стал отмечать

ухудшение самочувствия, слабость, выраженную одышку, что связывал с большими нагрузками на работе. В конце 2012 года в связи с выраженным ухудшением состояния госпитализирован в ГКБ № 3, где при проведении ЭхоКГ выявлено расширение камер сердца со снижением ФВ ЛЖ, верифицирован диагноз Ишемическая кардиомиопатия. Состоит на «Д»-учете у кардиолога и пульмонолога (в 2005 году установлен диагноз ХОБЛ, регулярно не лечился). Госпитализирован в связи с ухудшением самочувствия.

Социальный статус: не работает, инвалид 2 группы.

Семейный анамнез по ССЗ: брат умер в возрасте 51 года от инфаркта миокарда.

Вредные привычки: курение (в последние 2 года стал себя ограничивать - 1 пачка в день, ранее выкуривал 2 пачки в день), индекс курящего человека – 46 пачка/лет.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 178 см, вес 71 кг, индекс массы тела 22,4 кг/м^2, площадь поверхности тела 1,87 м^2.

Тип конституции нормостенический. Общее состояние средней тяжести. Положение в кровати вынужденное – сидячее, одышка при разговоре. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно с некоторой задержкой. Кожные покровы бледные, чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме, отмечается диффузный цианоз. Определяются набухшие яремные вены в положение сидя. Щитовидная железа однородная, не увеличен. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторно над легкими коробочный звук с притуплением в нижнее-боковых отделах. Аускультативно: дыхание везикулярное, ослабленное, по всем легочным полям выслушиваются сухие свистящие хрипы, в нижнее-боковых отделах единичные влажные хрипы. ЧДД=30 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены в обе стороны: влево на 3 см, вправо на 2 см. Тоны сердца глухие, ритм сердечной деятельности неправильный, выслушивается систолический шум на верхушке сердца. Ps - аритмичный, 95 в 1 мин, ЧСС=130 в 1 мин. $АД_D$=$АД_S$=90/70 мм рт. ст. Язык влажный, умеренно обложенный желто-коричневым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно увеличена, выступает

на 6 см из-под реберной дуги по правой среднеключичной линии, безболезненная. Отмечаются отеки ног до середины бедер. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 16 баллов.

Результаты психодиагностических методов обследования:

Суммарный балл по тесту Хорна–Остберга – 41 (индифферентный биоритмологический стереотип),

Суммарный бал по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» - 12 баллов - сон нарушен (скорость засыпания – 1 балл, продолжительность сна – 3 балла, глубина сна – 1 балл, качество сна – 1 балл, количество сновидений – 3 балла, самочувствие после утреннего пробуждения – 3 балла).

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты 4,9х10^{12}/л, гемоглобин 120 г/л, гематокрит 39,0, тромбоциты 260 х10^{9}/л, лейкоциты 8,7 х10^{9}/л, лимфоциты 30 %, сегментоядерные 62 %, эозинофилы 3 %, моноциты 5 %.Скорость оседания эритроцитов 18 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 80,0 мл. Цвет соломенно-желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1008. Белок следы. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 0-0-1 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1-1-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 63 г/л, альбумин 40,1 г/л, мочевина 5,4 ммоль/л, креатинин 110 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, триглицериды 1,3ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,7 ммоль/л, ЛПНП 3,3 ммоль/л., билирубин общий 21 мкмоль/л, билирубин прямой 3,9 мкмоль/л, АСТ 35 ед/л, АЛТ 38 ед/л, натрий 142 мкмоль/л, калий 4,6 мкмоль/л, КФК-МФ 11,5 ед/л, ЛДГ 210 ед/л, протромбиновый индекс 98 %.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень трансформирующего фактора роста-β_1 – 17,2 нг/мл,

Уровень матриксной металлопротеиназы-1 – 23,4 нг/мл,

Уровень ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – 184 нг/мл,

Соотношение матриксная металлопротеиназа-1/ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 - 0,1271

Титр антител к коллагену I типа – 1:200,

Титр антител к коллагену III типа – 1:200,

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В – 1520 пг/мл

Уровень проадреномедуллина – 2,01 нмоль/л,

Уровень 6-сульфатоксимелатонина – 12,9 нг/мл.

Тест 6-МХ – не проводился.

ЭКГ: Электрическая ось сердца отклонена влево. Ритм - фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. ЧСС - 100-130 в мин. Гипертрофия левого желудочка, левого и правого предсердий. Рубцовые изменения задне-перегородочной и боковой стенок левого желудочка.

СМ ЭКГ: мониторирование проводилось в течение 21 час 8 минут, в условиях стационара, на фоне плановой лекарственной терапии. Переносимость и качество исследования удовлетворительные. За период наблюдения регистрировалось постоянно мерцание предсердий, преимущественно тахисистолическая форма, признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости; единичный выскальзывающий идиовентрикулярный импульс в конце пауз; единичные комплексы с аберрантным проведением QRS. ЧСС в дневное время от 38 в мин. до 164 в мин. (среднее ЧСС за день 94 в мин.), ночью от 36 в мин. до 141 в мин. (среднее ЧСС за ночь 85 в мин.). Среднесуточная ЧСС 88 в мин. Циркадный индекс 1,09 (8 %) снижен, ригидный профиль ЧСС. Зарегистрировано 23 паузы продолжительностью от 1,7 сек. до 2,5 сек. (урежение ЧСС до 23 в минуту), в том числе 1 пауза более 2,0 сек., паузы обусловлены AV-блокадой либо скрытым AV-проведением. Максимальное количество пауз зарегистрировано в периоды 20:34-21:33 и 22:34-23:22 ч. по 6. В 18:06 ч., 20:01 ч., 00:07 ч., 06:11 ч. и в 07:38 ч. зарегистрировано 5 коротких пароксизмов неустойчивой моно- и полиморфной желудочковой тахикардии (по 3-4 комплекса) с ЧСС 116-145-154-170-174-182-192-223 в минуту,

продолжительностью от 0,6 сек. до 1,2 сек. Периодически частые политопные полиморфные желудочковые экстрасистолы, временами по типу би- (26 эпизодов) и тригеминии (113 эпизодов), всего 1201, в том числе 41 парная. Градация по Лауну - IV В. Диагностически значимого смещения сегмента ST и зубца Т не выявлено.

R-графия органов грудной клетки. Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, повышенной прозрачности. Легочный рисунок усилен за счет пневмосклероза и венозного застоя. Двусторонний гидроторакс. Расширение тени сердца во всех отделах, кардио-торакальный индекс – 0,74.

Спирография: $ОФВ_1$ 54 %, ФЖЕЛ 85 %, МОС25 53 %, МОС50 50 %, МОС75 39 %, индекс Тиффно 63 %.

УЗИ органов брюшной полости и почек: Гепатомегалия. Диффузно-фиброзные изменения в печени. Двусторонний гидроторакс. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

ЭхоКГ: Дилатация левого желудочка, левого и правого предсердий. Атеросклеротические изменения стенок аорты и створок аортального клапана. Глобальная сократительная способность левого желудочка снижена, диффузный гипокинез стенок левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по рестриктивному типу. Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 2 степени. Регургитация на клапане легочной артерии 1 степени. Показатель СДЛА повышен (легочная гипертензия 2 степени). Перикард без особенностей. Патологических образований в полостях сердца не выявлено.

ЧСС 100-130 в мин (фибрилляция предсердий). АД = 90/70 мм рт.ст. (на момент исследования)

КДР 7,2 см, КСР 6,2 см, КДО лж 270 мл, КСО лж 192 мл, УО 36 мл, ФВ ЛЖ 29 %, ЛП 4,4 см (6,1х5,4 см),Vлп 117 мл, ПЖ 3,8 см, ПП 5,6х4,7 см, ТМЖП 0,9 см, ТЗСЛЖ 0,8 см, ММЛЖ 303 г. ИММЛЖ 161 г/м^2,ТПС ПЖ 5 мм, Ve 0,78 м/с, Va 0,21 м/с, Ve /Va 3,7, индекс Tei ЛЖ 1,05 (по данным ТДЭхоКГ), СДЛА 62 мм рт.ст.

Результаты специальных расчетных показателей по данным ЭКГ и ЭхоКГ:

Объемная фракция интерстициального коллагена левого желудочка – 7,1 %,

Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия – 5,35,

Артериальный эластанс – 2,25 мм рт.ст./мл,

Левожелудочковый эластанс – 0,42 мм рт.ст./мл.

В представленных ниже клинических примерах приведены результаты апробации предложенного прогностического алгоритма расчета риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ.

Клинический пример № 4

Больной В., 55 лет, (карта стационарного больного № 10789), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГКБ № 4 имени В.И. Ленина с 15.06.13 г. по 27.06.13 г. с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК II. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2012 год). Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Артериальная гипертензия III стадии, 3 степени. Риск 4. ХСН II А. ФК 3.

Сопутствующий: Хронический гастродуоденит в стадии ремиссии. Ожирение I степени.

Поступил с жалобами на боли за грудиной при ходьбе на 300 - 400 м, которые купируется прекращением физической нагрузки и приемом нитратов, одышку при физической нагрузке, повышение АД до 190/110 мм рт.ст., головные боли на фоне повышенного АД, быструю утомляемость.

Из анамнеза: С 40 лет стало беспокоить повышение АД, с 50 лет при гипертонических кризах стали появляться боли за грудиной давящего характера. В сентябре 2012 года перенес инфаркт миокарда, с того времени наблюдается у терапевта и кардиологапо месту жительств, регулярно принимает назначенные лекарственные препараты. Госпитализирован в связи с ухудшением состояния и постоянным повышением АД до 190/110 мм рт.ст.

Социальный статус: работает.

Семейный анамнез по ССЗ: родной брат страдает артериальной гипертонией и ИБС

Вредные привычки: отрицает.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 177 см, вес 102 кг, индекс массы тела 32,8 кг/м^2, площадь поверхности тела 2,2 м$^{2.}$

Тип конституции гиперстенический. Общее состояние удовлетворительное. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное, выслушиваются единичные влажные хрипы в нижне-боковых отделах. ЧДД = 18 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца незначительно приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, акцент II тона на аорте. Ps = 78 в 1мин, ЧСС = 78 в 1 мин. $АД_D$ = $АД_S$ = 180/100 мм рт. ст. Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается активная. Печень перкуторно не увеличена. Отмечается пастозность голеней. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 2 балла.

Результаты психодиагностических методов обследования:

Суммарный балл по тесту Хорна–Остберга – 78 (утренний биоритмологический стереотип),

Суммарный бал по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» - 25 баллов - сон не нарушен (скорость засыпания – 4 балла, продолжительность сна – 4 балла, глубина сна – 4 балла, качество сна – 4 балла, количество сновидений – 5 баллов, самочувствие после утреннего пробуждения – 4 балла).

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты 5,6х10^{12}/л, гемоглобин 134 г/л, гематокрит 42,1, тромбоциты 250х10^9/л,

лейкоциты 7,4 х10^9/л, лимфоциты 30 %, сегментоядерные 63 %, эозинофилы 1 %, моноциты 6 %. Скорость оседания эритроцитов 12 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 100,0 мл. Цвет соломенно-желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1018. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 2 - 3 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 3 - 4 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 75,2 г/л, альбумин 48,1 г/л, мочевина 6,4 ммоль/л, креатинин 94 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, общий холестерин 5,9 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,1 ммоль/л, ЛПНП 4,6 ммоль/л, ЛПОНП 0,2 ммоль/л, КАТ 4,6, билирубин общий 15,6 мкмоль/л, билирубин прямой 4,8 мкмоль/л, АСТ 23 ед/л, АЛТ 22 ед/л, натрий 144 мкмоль/л, калий 4,6 мкмоль/л, КФК-МФ 6,7ед/л, ЛДГ 182 ед/л, протромбиновый индекс – 98%.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень сывороточного трансформирующего фактора роста-β_1 – 31 нг/мл,

Уровень матриксной металлопротеиназы-1 – 5 нг/мл,

Уровень ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 –312 нг/мл,

Соотношение матриксная металлопротеиназа-1/ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 - 0,015

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В – 275 пг/мл

Уровень проадреномедуллина – 1,08 нмоль/л,

Титр антител к коллагену I типа – 1:100

Титр антител к коллагену III типа – 1:100

Уровень 6-сульфатоксимелатонина – 37 нг/мл.

Тест 6-МХ – 291 м.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. ЧСС 72 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. Рубцовые изменения передне-перегородочной области левого желудочка.

СМ ЭКГ: мониторирование проводилось в течение 23 часов 53 минут в условиях стационара, на фоне плановой лекарственной терапии. За период наблюдения регистрировался синусовый ритм с проявлениями синусовой аритмии. ЧСС в дневное время от 54 до 98 в мин. (среднее ЧСС за день 67 в мин.), ночью от 54 в мин. до 81 в мин. (среднее ЧСС за ночь 62 в мин.). Седнесуточная ЧСС 65 в мин. Циркадный индекс 1,08 (8 %) снижен, профиль ЧСС ригидный. Регистрировались единичные политопные предсердные экстрасистолы, обычные, всего 19 штук, в том числе 1 парная. Желудочковой эктопической активности за период наблюдения не зарегистрировано. Диагностически значимого смещения сегмента ST и зубца Т не выявлено.

R-графия органов грудной клетки: Легочные поля без видимых патологических изменений. Корни структурны. Купол диафрагмы четкий. Синусы свободны. Тень сердца без особенностей.

УЗИ органов брюшной полости и почек: Диффузные изменения в поджелудочной железе. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

СМАД: исследование проводилось в условиях стационара, на фоне отмены лекарственных препаратов. Заключение: Днем стабильная систолическая гипертензия с повышенной вариабельностью АД утром. Ночью достаточная степень снижения АД. Нарушений циркадного профиля АД не выявлено. (Тип кривой – dipper*).*

ЭхоКГ: Камеры сердца не расширены. Умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка. Уплотнение стенок аорты и створок аортального клапанак корня аорты. Глобальная сократительная способность левого желудочка не нарушена. Гипокинез передне-перегородочных сегментов в среднем и базальном отделах левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка изменена по типу нарушения релаксации. Митральная регургитация 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Регургитация на клапане легочной артерии 1 степени. Показатель СДЛА в пределах нормы. Перикард без особенностей. Патологических образований в полостях сердца не выявлено.
ЧСС - 75 в мин. АД = 135/90 мм рт.ст. (на момент проведения ЭхоКГ).

КДРлж 4,9 см, КСРлж 3,5 см, КДО лж 112 мл, КСО лж 46 мл, ФВ ЛЖ 59 %, ЛП 3,7 см (4,0х3,0 см). ТМЖП 1,6 см, ТЗСЛЖ 1,5 см, ММЛЖ 263 г. ИММЛЖ 125 г/м^2, Ve 0,51 м/с, Va 0,80 м/с, Ve /Va 0,63, индекс ТеiЛЖ (по данным ТДЭхоКГ) 0,54. СДЛА 11 мм рт.ст.

Результаты специальных расчетных показателей по данным ЭКГ и ЭхоКГ:

Объемная фракция интерстициального коллагена левого желудочка – 9,3 %,

Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия – 1,0,

Артериальный эластанс – 1,98 мм рт.ст./мл,

Левожелудочковый эластанс – 2,0 мм рт.ст./мл.

Далее мы предприняли попытку осуществить прогноз течения заболевания у данного пациента. Для этого с использованием разработанной нами математической модели мы рассчитали риск развития ИКМП в ближайшие три года после перенесенного ИМ:

$p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, *где e – константа 2,72 (основание натурального логарифма),*

$z = 0{,}022 \times 275 + 0{,}553 \times 5 + 2{,}446 \times 1 - 20{,}221$

У данного пациента рассчитанный показатель составил – 0,013 %, что говорит о низкой вероятности развития ИКМП.

При повторном обследовании через три года по данным ЭхоКГ от 23.09.2016 г - отрицательной динамики не выявлено, размеры ЛЖ сохранились в пределах референсных значений, ФВ ЛЖ=58 %. Прогноз верный.

<u>Клинический пример № 5</u>

Больной Ф., 56 лет, (карта стационарного больного № 5114), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГКБ №4 имени В.И. Ленина с 3.12.13 г. по 15.12.13 г. с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК II. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2013 год). Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Артериальная гипертензия III стадии, 2 степени. Риск 4. ХСН II А. ФК 3.

Сопутствующий: Ожирение II степени. Хронический холецистит в стадии ремиссии.

Поступил с жалобами на боли за грудиной сжимающего характера, возникающие во время прохождения по ровной поверхности более 300 м, подъеме на 2-й этаж, боли купируются прекращением физической нагрузки, приемом нитроглицерина, одышку при умеренной физической нагрузке, головные боли, головокружение, подъемы АД до 160 мм рт.ст., быструю утомляемость, плохой сон.

Из анамнеза: в последние 5 лет при эмоциональной нагрузке отмечает перебои в работе сердца и повышение АД. В феврале 2013 года перенес инфаркт миокарда, состоит на «Д»-учете у кардиолога, назначенные лекарственные препараты принимает регулярно. В последний месяц отмечает снижение толерантности к физической нагрузке и высокие цифры АД, в связи, с чем госпитализирован.

Социальный статус: работает.

Семейный нанамнез по ССЗ: у сестры нарушение ритма сердца.

Вредные привычки: курение (0,5 пачки в день), индекс курящего человека=13,5 пачка/лет.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 168 см, вес 100 кг, индекс массы тела 35,4 кг/м^2, площадь поверхности тела 2,09 м$^{2.}$

Тип конституции гиперстенический. Общее состояние удовлетворительное. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме, в правой подвздошной области послеоперационный рубец после аппендэктомии. Щитовидная железа однородная, не увеличена, пальпируется перешеек. Перкуторно над легкими - легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное, ослабленное с единичными влажными хрипами в нижнебоковых отделах. ЧДД=18 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены не расширены. Тоны сердца незначительно приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, акцент II тона на аорте. Ps=72 в 1 мин, ЧСС=72 в 1

мин. $АД_D$=$АД_S$=150/90 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно увеличена,выступает на 2 см из-под реберной дуги по правой среднеключичной линии, безболезненная.Отеков нет. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС- 3 балла.

Результаты психодиагностических методов обследования:

Суммарный балл по тесту Хорна–Остберга – 53 (индифферентный биоритмологический стереотип),

Суммарный бал по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» - 18 баллов - сон нарушен (скорость засыпания – 3 балла, продолжительность сна – 3 балла, глубина сна – 3 балла, качество сна –3 балла, количество сновидений – 3 балла, самочувствие после утреннего пробуждения – 3 балла).

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты 4,9х10^{12}/л, гемоглобин 143 г/л, гематокрит 41, тромбоциты 245х10^9/л, лейкоциты 6,7 х10^9/л, лимфоциты 27 %, сегментоядерные 66 %, моноциты 7 %. Скорость оседания эритроцитов 15 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 90,0 мл. Цвет соломенно-желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1021. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 3-4 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1-2-3 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 73,8 г/л, альбумин 41 г/л, мочевина 5,9 ммоль/л, креатинин 101 мкмоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, холестерин 4,8 ммоль/л, триглицериды 1,2 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,2 ммоль/л, ЛПНП 2,7 ммоль/л, билирубин общий 18,4 мкмоль/л, билирубин прямой 6,4 мкмоль/л, АСТ 17 ед/л, АЛТ 20 ед/л, натрий 142 мкмоль/л, калий 4,5 мкмоль/л, КФК-МФ 10,1 ед/л, ЛДГ 181 ед/л, протромбиновый индекс – 98%.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень трансформирующего фактора роста-β_1 - 29 нг/мл,

Уровень матриксной металлопротеиназы-1 – 15 нг/мл,

Уровень ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – 297 нг/мл,

Соотношение матриксная металлопротеиназа-1/ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 - 0,050

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В – 426 пг/мл

Уровень проадреномедуллина – 1,36 нмоль/л,

Титр антител к коллагену I типа – 1:100

Титр антител к коллагену III типа – 1:100

Уровень 6-сульфатоксимелатонина – 13 нг/мл.

Тест 6-МХ – 286 м.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. ЧСС 68 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. Рубцовые изменения боковой стенки левого желудочка.

R-графия органов грудной клетки: Легочные поля без видимых патологических изменений. Корни структурны. Купол диафрагмы четкий. Синусы свободны. Расширение тени сердце за счет левых отделов, аорта уплотнена.

УЗИ органов брюшной полости и почек: Гепатомегалия. Диффузные изменения (по типу обменного гепатоза) в печени. Признаки хронического бескаменного холецистита. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

СМАД: исследование проводилось в условиях стационара, на фоне отмены лекарственных препаратов. Заключение: В дневные и ночные часы выраженная стойкая систоло-диастолическая артериальная гипертензия с повышением утреннего подъема ДАД. Степень ночного снижения САД и ДАД – недостаточная (Типкривой – non-dipper).

ЭхоКГ: Камеры сердца не расширены. Умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка. Уплотнение стенок корня аорты. Глобальная сократительная способность левого желудочка не нарушена. Гипокинез задне-бокового и заднего вегментов в балазнном отделе левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка изменена по типу нарушения

релаксации. Митральная регургитация 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. . Показатель СДЛА в пределах нормы. Перикард без особенностей. Патологических образований в полостях сердца не выявлено.

ЧСС 65 в мин. АД = 145/90 мм рт.ст. (на момент проведения ЭхоКГ).

КДРлж 5,0 см, КСРлж 3,1 см, ФВ ЛЖ 58 %, КДО лж 124 мл, КСО лж 50 мл, ЛП 3,6 см (4,6х3,4 см). ТМЖП 1,5 см, ТЗСЛЖ 1,3 см, ММЛЖ 265 г. ИММЛЖ 134 г/м^2, Ve 0,6 м/с, Va 0,9 м/с, Ve /Va 0,66, индекс Tei ЛЖ 0,71 (по данным ТДЭхоКГ), СДЛА 10 мм рт.ст.

Результаты специальных расчетных показателей по данным ЭКГ и ЭхоКГ:

Объемная фракция интерстициального коллагена левого желудочка – 8,7 %,

Индекс левожелудочково-артериального взаимодействия – 1,2,

Артериальный эластанс – 2,4 мм рт.ст./мл,

Левожелудочковый эластанс – 2,0 мм рт.ст./мл.

Далее мы предприняли попытку осуществить прогноз течения заболевания у данного пациента, для этого с использованием разработанной нами математической модели мы рассчитали риск развития ИКМП в ближайшие три годы после перенесенного ИМ:

$p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, *где e – константа 2,72 (основание натурального логарифма),*

$z = 0{,}022 \times 426 + 0{,}553 \times 15 + 2{,}446 \times 1{,}2 - 20{,}221$

У данного пациента рассчитанный показатель составил – 59,8 %, что говорит о высокой вероятности развития ИКМП.

При повторном обследовании через три года пациент сообщил о значительном ухудшении своего состояния. Его беспокоят выраженная одышка, приступы удушья в горизонтальном положении, перебои в работе сердца, плохой сон. Пациент неоднократно лечился стационарно, выставлен диагноз Ишемическая кардиомиопатия. ХСН II Б. ФК 4. При проведении ЭхоКГ (10.10.2016 г.) выявлены дилатация левого желудочка и левого предсердия, ФВ ЛЖ=38 %. Прогноз был верным.

Приведенные клинические примеры демонстрируют состоятельность разработанного прогностического алгоритма и возможность ее использования для рассчета индивидуального риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ.

Все это позволяет рекомендовать предлагаемый алгоритм для использования в практическом здравоохранении у больных с перенесенным ИМ давностью 6-12 месяцев с целью оценки потенциального индивидуального риска развития ИКМП в течение трех лет после перенесенного ИМ. Это будет способствовать усовершенствованию диагностики ИКМП, своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий, повысит качество жизни больных и снизит показатели инвалидизации и смертности пациентов с перенесенным ИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день ССЗ доминируют над другими патологиями по заболеваемости и причинам смертности среди населения развитых стран, несмотря на значительные достижения в области их профилактики и лечения [7, 38, 50, 212, 312]. ИБС – самое распространенное заболевание среди патологий сердечно-сосудистой системы. Повышенный интерес к данному заболеванию объясняется многообразием его клинических форм, значительными диагностическими и терапевтическими трудностями [17, 214, 245, 313].

Одной из тяжелых форм ИБС является ИКМП. Термин «ишемическая кардиомиопатия» появился не так давно, а, следовательно, патогенез, клинико-диагностические особенности и лечение данной патологии находятся в стадии изучения и разработки. В 1969 году Raftery N. и соавторы сделали предположение о наличии причинно-следственных связей между поражением коронарных артерий и застойной кардиомиопатией, а в 1970 году Burch G.E. и соавторы ввели и популяризировали термин «ишемическая кардиомиопатия». С тех пор понятие ИКМП претерпело достаточно длительную терминологическую эволюцию [159, 213]. В настоящее время под ИКМП понимается заболевание миокарда, характеризующееся увеличением размеров полостей сердца и клинической симптоматикой ХСН, обусловленное атеросклеротическим поражением коронарных артерий и являющееся одним из конечных этапов сердечно-сосудистого континуума [280, 301]. Идентификация основных причин и механизмов, приводящих к развитию ИКМП, является одной из актуальных задач современной кардиологии и может привести в дальнейшем к появлению новых методов диагностики и лечения данного заболевания.

В связи с этим, целью нашего исследования стало повышение эффективности прогнозирования развития ИКМП у пациентов с перенесенным ИМ на основе интегративного анализа клинических, инструментально-лабораторных и хронофизиологических показателей.

Для достижения поставленной цели было сформулировано 9 задач. Исходя из цели и задач исследования, после первичного скрининга 425 пациентов с перенесенным Q-образующим ИМ в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО Городской клинической больницы № 4 имени В.И. Ленина, было сформированы следующие группы пациентов: группа ИКМП (130 больных), группа ПИС-СФВЛЖ (110 больных) и группа ИКМП+ХОБЛ (42 больных). Группу контроля составили 50 соматически здоровых лиц.

Все пациенты прошли комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование необходимое для постановки диагноза. Кроме этого в работе использовались специальные исследования: в сыворотке крови определялись уровни TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, MR-proADM, NT-proBNP, АТК I типа, АТК III типа; в моче уровень 6-COMT; рассчитывались показатель ОФИК миокарда ЛЖ и индекс E_A/E_{LV} с его составляющими; производилась оценка хронофизиологических особенностей пациентов. Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистических программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS Statistics 21 (IBM SPSS Inc., США), Microsoft Office Excel 2007 в соответствии с рекомендациями Ребровой О.Ю. [205, 216].

Известно, что у пациентов, которые перенесли ИМ, происходит постинфарктное ремоделирование миокарда. Этот процесс направлен на поддержание нормального сердечного выброса и адекватного миокардиального стресса и является частью адаптации [259]. Однако у части пациентов процесс ремоделирования приобретает дезадаптивный характер с прогрессирующей дилатацией сердца, нарушением его геометрии и конечным падением насосной функции, то есть развивается ИКМП. Следует отметить, что она развивается далеко не у каждого пациента, который перенес ИМ и, по-видимому, наряду с ишемией (станнирование, гибернация, прекондиционирование миокарда) и гибелью кардиомиоцитов имеются другие патогенетические механизмы [33].

В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к изменениям во внеклеточном матриксе миокарда, который представляет собой сложноорганизованную надмолекулярную структуру, заполняющую

межклеточное пространство, эта структура опосредует межтканевые взаимодействия, играет исключительную роль в регуляции тканевого гомеостаза и обусловливает жесткость, податливость и упругость тканей. Компоненты внеклеточного матрикса секретируются клетками, образующими межклеточное пространство [56]. Нарушение динамического баланса между процессами синтеза и распада во внеклеточном матриксе играет решающую роль в патогенезе многих наследственных и приобретенных заболеваниях [4, 75, 205, 209, 244]. Современная концепция ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда при ССЗ чрезвычайно сложна и включает в себя несколько теорий на основе их взаимодополнения. Каждый экспериментатор и клиницист, занимаясь этими вопросами, вкладывает свою лепту в раскрытие механизмов его реконструкции [51, 63, 81, 83].

Оптимальное состояние внеклеточного матрикса регулируется сбалансированной и слаженной работой факторов роста вместе с ММР. Факторы роста индуцируют локальную продукцию его компонентов, в то время как ММР осуществляют их деградацию и изменение его структуры, обеспечивая поддержание внеклеточного матрикса в качестве динамичной среды для существования и передвижения клеток миокарда [25, 183]. Для оценки изменений во внеклеточном матриксе миокарда и роли этих изменений в развитии исследуемых заболеваний мы провели оценку уровней маркеров обмена коллагена (TGF-β_1, ММР-1, TIMP-1, АТК I типа, АТК III типа) в исследуемых группах, а также рассчитали показатель ОФИК.

Исследование показателя ОФИК в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ показало статистически значимое ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) его превалирование над контрольными значениями в обеих группах. При этом в группе ПИМ-СФВЛЖ показатель ОФИК составил 11,6 [7,1; 15,6] %, что было статистически значимо ($p<0,001$) больше, чем в группе ИКМП - 8,2 [5,7; 12,3] %. Полученные данные позволяют говорить о том, что избыточное накопление коллагена (фиброз) в миокарде является общим признаком перестройки внеклеточного матрикса у пациентов обеих групп, но имеет разную

выраженность, на что следует обратить внимание. Для уточнения данного предположения нами была произведена оценка и интерпретация результатов исследования уровней биохимических маркеров обмена коллагена.

TGF-β_1 является наиболее активным из присутствующих в миокарде факторов роста. Он обладает плейотропным действием на пролиферацию и дифференцировку широкого спектра клеток, и таким образом, регулирует многие физиологические и патофизиологические процессы: иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез и канцерогенез в различных органах. Фибровоспалительный эффект реализуется благодаря его влиянию на пролиферацию фибробластов и продукцию ими компонентов внеклеточного матрикса, в основном коллагена и фибронектина, а также снижению деградации этих компонентов. Кроме этого, он способствует фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты [51, 56, 283, 323].

В нашем исследовании уровни TGF-β_1 в обеих группах больных статистически значимо превышали (ПИМ-СФВЛЖ $p<0,001$, ИКМП $p=0,003$) контрольные значения, тем не менее в группе ПИМ-СФВЛЖ он был статистически значимо ($p<0,001$) выше, чем в группе ИКМП. Учитывая описанные выше эффекты TGF-β_1, выявленное повышение его уровня также свидетельствует об усилении синтеза коллагена во внеклеточном матрикса при изучаемых заболеваниях.

Полученные нами данные согласуются с результатами экспериментальных и клинических работ других ученых о значении TGF-β_1 в повышенном фиброзообразовании миокарда при различных формах ИБС. Так, Яровова Е.С. и соавторы в своем исследовании доказали, что при ХСН ишемического генеза повышение уровня TGF-β_1 способствует развитию фиброза в стенке сердца и сосудов [246]. А Гутор С.С. не только выявил изменение уровня TGF-β_1 у больных ИКМП с верхушечной аневризмой, но и показал его предикторную способность в прогнозирование риска смерти в раннем послеоперационном периоде при хирургической коррекции [71]. Шкорик Е.В. и соавторы также подтвердили в своей работе на группе больных с перенесенным ИМ, что TGF-β_1

вовлечен в процессы ремоделирования сердца, фиброза и рубцевания после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования и в стабилизацию атеросклеротических бляшек путем подавления местного воспаления, что было зарегистрировано по высокому уровню TGF-β_1 до операции и на 10 сутки после аортокоронарного шунтирования [242].

Установлено, что нити коллагена способны достаточно быстро синтезироваться и достаточно быстро распадаться. Разрушение коллагена происходит под действием ММР, что требует их изучения как основной протеолитической системы противодействующей фиброзу. В то же время следует принимать во внимание сведения о том, что именно деятельность ММР поддерживает процессы повышенного фиброзообразования во внеклеточном матриксе. Этот профиброзный эффект ММР может быть связан с продукцией биоактивных молекул, таких, например, как цитокины (IL-1β и ФНО-α). Кроме того, фрагменты матричных белков сами образуют биологически активные молекулы, так называемые «матрикины» которые служат в качестве лигандов в интеграции лейкоцитов и других рецепторов, активирующих клетки и эффективно стимулирующие образование соединительной ткани [25, 188].

В нашем исследовании в группе ИКМП уровень ММР-1 составил 18,4 [12,3; 23,5] нг/мл и статистически значимо ($p<0,001$) превышал данный показатель в группе ПИМ-СФВЛЖ 4,3 [3,6; 5,4] нг/мл. При этом оба показателя статистически значимо ($p<0,001$ и $p=0,027$ соответственно) превышали контрольные значения. Полученные нами данные не противоречат представленным в современной литературе сведениям о повышении содержания ММР-1 в сыворотке крови при различных ССЗ, в том числе ИМ, дилатационной кардиомиопатии, АГ и других [25, 60, 174, 229, 305]. В то же время ряд ученых не выявили изменений уровня ММР при изучаемой ими сердечно-сосудистой патологии, а в некоторых работах отмечено даже их снижение [196, 197]. Это можно объяснить тем, что ММР сами по себе имеет большое значение в деградации коллагена во внеклеточном матриксе, однако знание общего содержания ММР не может адекватно отражать степень изменений происходящих в нем, так как активность ММР регулируется

не только на уровне генной транскрипции [177], но и специфическими тканевыми ингибиторами - TIMP. Образование комплекса TIMP с MMP происходит с помощью нековалентных связей; в процессе ингибирования сначала происходит обратимое связывание TIMP с С-концевой последовательностью MMP, затем медленно образуется прочный комплексе ингибитора с MMP [106].

В нашей работе, уровень TIMP-1 в сыворотке крови пациентов был обнаружен в существенных количествах в обеих группах и статистически значимо (ПИМ-СФВЛЖ $p<0,001$, ИКМП $p=0,011$) превышал контрольные значения. При этом в группе ИКМП уровень TIMP-1 был статистически значимо ($p<0,001$) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ (228,1 [193,7; 234,5] нг/мл и 348,1 [277,3; 405,4] нг/мл соответственно).

В норме процессы синтеза и деградации коллагена в тканях уравновешены благодаря сбалансированному действию системы MMP и их тканевых ингибиторов [183], то есть не столько важны уровни изучаемых маркеров, сколько их соотношение. В группе ИКМП показатель соотношения MMP-1/TIMP-1 был статистически значимо ($p<0,001$) выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Физиологическое значение этого наблюдения состоит в том, что у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ на фоне достаточного контроля над активностью MMP-1 и высоких показателей TGF-β_1 изменения состава внеклеточного матрикса происходят в сторону повышения фиброзообразования в нем. А в группе ИКМП увеличенное производство MMP-1 не сопровождается компенсационным увеличением ее эндогенного ингибитора. Это проявляется в «избыточности» процесса разрушения коллагена и говорит о деструктивном ремоделировании внеклеточного матрикса на фоне его общей фиброзной перестройки. Роль несбалансированной продукции протеиназ и их эндогенных регуляторов рассматривалась исследователями у больных с различными формами ИБС.

Выявленные в нашем исследовании тенденции нарушения баланса показателей обмена коллагена в позднем постинфарктном периоде совпадают с направлением их изменения в раннем постинфарктном периоде, полученными в работах других исследователей.

Нестерова Н.Н. и соавторы в своей работе так же показали, что в ранние сроки ИМ происходит дисбаланс в системе «протеолиз-антипротеолиз», который проявляется повышением содержания proMMP-1, MMP-9 при отсутствии адекватного увеличения содержания их тканевого ингибитора, что предопределяет преобладание процессов деградации внеклеточного матрикса над его синтезом и ассоциировано с неблагоприятным течением постинфарктного ремоделирования миокарда [167]. Кроме этого, сходные с нашими тенденции нарушения баланса обмена коллагена показаны в работах ученых при разрывах сердечной мышцы в остром периоде ИМ. В них выявлено, что баланс между про- и антифибротическими факторами внеклеточного матрикса определяет образование рубца. А изменения в сторону антифибротических факторов замедляют синтез коллагена, что впоследствии может приводить к разрыву миокарда [73, 174, 326].

Анализ результатов исследования АТК I типа и АТК III типа в нашей работе показал, что их наличие определялось в сыворотке крови у всех обследованных больных, в отличие от группы контроля. Значение средней геометрической титров АТК I и III типа равнялось в группе ИКМП 2,10 $\log^2$ и 2,21 $\log^2$ соответственно, что было статистически значимо выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ (1,94 $\log^2$ и 2,14 $\log^2$ соответственно). Следует отметить, что количество лиц со специфическими АТК I и III типов в титре 1:200 было статистически значимо ($p=0,003$ и $p=0,023$ соответственно) больше в группе ИКМП, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Повышение титра циркулирующих АТК у обследованных больных с одной стороны подтверждает факт нарушения метаболизма коллагена, и, следовательно, изменений происходящих во внеклеточном матриксе, так как в сыворотке пациентов группы контроля, изучаемые АТ, выявлены не были. А другой стороны, может указывать на заинтересованность иммунной системы в патогенезе этих заболевания. В литературе имеются данные о том, что продукты деградации коллагена и АТ к ним могут стимулировать дальнейшее разрушение коллагенового матрикса. На основании этого получены экспериментальные модели склеродермии - индукция АТ к человеческому коллагену V типа или

факторам роста-β, также стимулирующим фиброгенез [209], ревматоидного артрита - коллагеном II типа и АТ к нему [28]. Тарасов А.А. и соавторы выявили, что нарастание уровня АТК характерно для прогрессирования ИБС. Оно может рассматриваться как свидетельство нестабильности атеросклеротической бляшки, а также как маркер повреждения соединительнотканных структур и сарколеммы кардиомиоцитов. Кроме этого выраженное повышение уровня АТК, к гиалуроновой кислоте и ГАГ-полисульфату, при поступлении пациента в стационар характерно для больных с тяжелыми осложнениями ИМ и является прогностически неблагоприятным признаком. Дальнейшее сохранение повышенного уровня АТК характерно для таких осложнений ИМ, как эпистенокардитический перикардит, ранняя постинфарктная стенокардия, тромбэндокардит и постинфарктный синдром; АТ к гиалуроновой кислоте и ГАГ-полисульфату остаются повышенными при ранней постинфарктной стенокардии, тромбэндокардите и постинфарктном синдроме [216, 282]. Чернова С.И. показала, что у больных с ХСН, обусловленной АГ и ИБС, выявляется повышение уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6, ФНО-α и АТК I и III типов. А также доказала связи содержания провоспалительных цитокинов и АТК с клиническими особенностями заболеваний и выраженностью морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы. Она выявила, что уровни иммуновоспалительных медиаторов зависят от стадии АГ и суточного профиля АД, от количественных характеристик атеросклеротического процесса и выраженности поражения коронарного русла. Кроме того, содержание провоспалительных цитокинов и АТК зависит от типа ремоделирования и дисфункции миокарда ЛЖ и функционального класса ХСН [240].

Таким образом, в ходе нашего исследования выявлено, что абсолютно все исследуемые показатели обмена коллагена, отражающие процессы реконструкции внеклеточного матрикса миокарда в обеих группах статистически значимо превышали контрольные значения, а их изменения, отражающие интенсивность процессов синтеза и деградации коллагена, имели определенные закономерности изменения. Это говорит о существенных качественных и количественных

изменениях в содержимом внеклеточного матрикса при изучаемых заболеваниях, а также о чувствительности выбранных нами маркеров. Установленные в ходе исследования закономерности изменения показателей обмена коллагена в группе ИКМП, позволяют говорить о ресистематизации структуры внеклеточного матрикса, проявляющейся в активации процессов фиброзообразования наряду с интенсивным разрушением коллагена, что в сочетании с постишемической трансформацией кардиомиоцитов может служить патогенетической основой для дилатации ЛЖ. В то время как в группе ПИМ-СФВЛЖ выявлено выраженное повышение показателя ОФИК и уровня TGF-β_1, наряду с активным подавлением гиперпродукции ММР-1 ее ингибитором, что может приводить к интенсивному фиброзообразованию во внеклеточном матриксе, уплотнению миокарда и препятствовать его растяжению и расширению.

В процессе развития и становления современной медицины перед клиницистом стоит главная задача - понимание и осознание всех глубинных аспектов и механизмов развития и течения заболевания в тесной связи его с клинической картиной. В литературе представлены лишь отдельные работы, касающиеся связи показателей обмена коллагена с клиническими проявлениями сердечно-сосудистой патологии. Описано, что при ревматизме под влиянием токсинов в значительной степени разрушается структура коллагеновых волокон, что способствует генерализации инфекции, ревматического процесса. При таком поражении миокарда иммуногистохимическими методами выявлен распространенный коллагеновый фиброз, а в структуре митрального клапана, хордах и интерстиции миокарда - преобладание коллагена I, III и IV типов. Причем степень выраженности фиброза тесно связана с рецидивами ревматического воспаления и длительностью болезни [123]. Закировой А.Н. и соавторами показано, что развитие абдоминального ожирения у пациенток с АГ и метаболическим синдромом взаимосвязано с дисбалансом в системе проММР-1 и TIMP-1, который выявляется уже при избыточной массе тела и проявляется возрастанием уровня TIMP-1 при контрольных значениях проММР-1 [96].

Мы в своей работе оценили связи показателей обмена коллагена с клиническими данными пациентов исследуемых групп. И выявили, что в группе ИКМП прогрессирование ХСН и снижение функциональной возможностей пациентов сопровождается повышением уровня ММР-1 на фоне недостаточного ее ингибирования, то есть усиливаются коллагенолитические процессы во внеклеточном матриксе, которые могут способствовать дезадаптивному ремоделированию ЛЖ и снижению его систолической функции. В группе ПИМ-СФВЛЖ нарастание тяжести ХСН сопровождалось прогрессированием процессов фиброзообрзования в миокарде, о чем свидетельствует повышение уровней TGF-β_1, TIMP-1 и показателя ОФИК. Объясняя полученные данные, следует сказать о том, что при сохраненной систолической функции ЛЖ, прогрессирующий фиброз, являясь с одной стороны фактором защиты от дезадаптивного ремоделирования ЛЖ по мере нарастания тяжести ХСН, а с другой - может явиться своеобразным порочным кругом во взаимосвязях между кардиомиоцитами и коллагеновой сетью. Увеличение содержания коллагена во внеклеточном матриксе миокарда может быть фактором, провоцирующим апоптическую гибель кардиомиоцитов, что в свою очередь способствует диффузной активации синтеза белка в фибробластах, усугубляет дисбаланс в системе, отвечающей за деградацию белка. Все это сопровождается новообразованием коллагена, который еще больше деформирует межклеточное пространство и приводит к несостоятельности работы миокарда ЛЖ, то есть усугубляет диастолическую, а затем систолическую его дисфункции [60]. Гасанов А.Г. в своих работах по изучению ММР и особенностей апоптоза при кардиомиопатиях и врожденных пороках сердца у детей выявил, что при дилатационной кардиомиопатии коллагенолитические процессы и сопровождающее их фиброзообразование под воздействием ММР-1 и TIMP-1 во внеклеточном матриксе происходят на всех стадиях ХСН. Значительное увеличение уровня ММР на фоне снижения содержания их тканевого ингибитора на начальных стадиях ХСН указывает на их существенную роль в дилатации ЛЖ, нарушении его систолической и диастолической функции и тем самым развитии

ХСН. При этом у пациентов с ХСН II А - III стадиями распад коллагена сочетается с еще большей активацией процессов фиброзообразования и обусловлен повышением уровня TIMP-1 [55]. В другой работе также отмечено увеличение экспрессии ММР-1, ММР-2 и ММР-9 при дилатационной кардиомиопатии, но у взрослых, что еще раз свидетельствует о важной роли коллагеназ в ремоделировании ЛЖ и прогрессировании ХСН [68].

В нашем исследовании в обеих группах пациентов была выявлена связь показателя ОФИК и уровня TGF-β_1 с ФК стенокардии. Объяснение этому, можно найти в результатах экспериментальных работах, которые показывают, что периваскулярный фиброз вызывает уплотнение стенки коронарных сосудов, благодаря чему в сочетании с другими факторами нарушается их эластичность и изменяется коронарный резерв, нарушается диффузия кислорода в кардиомиоциты, снижается уровень парциального давления кислорода артериальной крови, удовлетворяющий потребностям рабочего миокарда [199].

ИБС является фактором риска развития ФП и часто сопровождает ее [144]. Накопление экспериментальных и клинических данных о новых факторах, препятствующих удержанию синусового ритма, привело к появлению различных теорий патогенеза ФП, основной из которых является наличие множественных очагов «re-entry», которые возникают в предсердиях в результате нагрузки объемом и давлением в полостях сердца, гормональных, токсических факторов, оксидативного стресс и воспаления. В последние годы в этот перечень еще включено нарушение структуры внеклеточного матрикса миокарда. Интересно, что изменения внеклеточного матрикса предсердий могут происходить обособленно без вовлечения внеклеточного матрикса желудочков [84]. ИМ и хроническая ишемия являются мощными факторами, запускающими каскад перестройки внеклеточного матрикса, как в желудочках, так и в предсердиях. Следует отметить, что миокард предсердий не только содержит больше фибробластов, чем миокард желудочков [299], но также имеет более выраженный ответ на профиброзные раздражители и особенно склонен к фиброзному ремоделированию [333].

Анализ данных нашего исследования, касающийся оценки связи показателей обмена коллагена с наличием постоянной формы ФП показал, что у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ФП усиление образования фиброза одновременно с задержкой его распада было более выраженным, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом. Результаты ряда работ также подтверждают предположение о связи фиброза миокарда с развитием ФП. Описано, что перегрузка клеток Ca^{+1}, повышение активности ангиотензина II, активация фибробластов в результате хронической ишемии, ведет к значительному фиброобразованию в миокарде предсердий, замещая погибшую миокардиальную ткань и предотвращая развитие дилатации предсердий, но создавая негомогенность электрического проведения, способствуя развитию и поддержанию аритмии. В других работах выявлено, что интерстициальный фиброз приводит к нарушению межклеточных контактов и образованию участков с односторонним блоком проведения электрического импульса. Подобные изменения способствуют развитию в этих зонах феномена повторного входа возбуждения - «re-enrty» [84, 333]. Также при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании показано, что большой объем фиброзной ткани в миокарде обусловливает снижение амплитуды предсердного эндокардиального потенциала [250, 281].

Как показало наше исследование, у пациентов с ИКМП также имеют место фиброзные изменения миокарда, которые могут приводить к увеличению дисперсии рефрактерных периодов в различных зонах предсердий и анизотропии проведения возбуждения, что способствует реализации механизма «re-entry» и возникновению ФП. В то же время у пациентов с ИКМП и постоянной формой ФП уровень MMP-1 и показатель соотношения MMP-1/TIMP-1 были статистически значимо выше, а уровень TIMP-1 статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИКМП и синусовым ритмом. То есть у пациентов с ИКМП и постоянной формой ФП процессы распада коллагена были несколько выраженнее, чем у пациетов с синусовым ритмом. Доказано, что разрушение сети матрикса прерывает связи между клетками миокарда, приводят к разобщению кардиомиоцитов и, как следствие, вызывает структурную гетерогенность

предсердного миокарда, что также создает субстрат для возникновения аритмий . Важно отметить, что белковый состав, организация и структура поперечных связей внеклеточного матрикса, а не только величина накопления коллагена имеют проаритмический потенциал. Коллагеновые волокна даже в небольшом количестве представляют собой электрические барьеры, которые могут вызвать асинхронное распространение электрических импульсов. Эти электрические барьеры способствуют образованию дополнительных путей микро - и макро-«re-entry», и как следствие, повышается вероятность развития ФП [131].

АГ является фактором риска и частым спутником ИБС. Исследование участия нарушения обмена коллагена в патогенезе АГ началось одним из первых, и результаты широко представлены в литературе. Авторы сходятся во мнении о том, что одним из механизмов ремоделирования ЛЖ при АГ является интерстициальный миокардиальный фиброз, но интенсивность его формирования, этапность и распространенность зависит от различных факторов (этиологии АГ, клинической формы и др.) [120]. В нашем исследовании в обеих исследуемых группах выявлено статистически значимое увеличение показателя ОФИК в зависимости от длительности гипертонического анамнеза и наличие статистически значимых корреляционных связей уровней биохимических маркеров обмена коллагена с уровнями САД и ДАД.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о дисбалансе показателей обмена коллагена пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, а выявленные закономерности их изменения в зависимости от клинических данных, способствуют пониманию механизмов развития и прогрессирования исследуемых заболеваний.

На сегодняшний день известно, что в сложные этиопатогенетические механизмы развития ИБС вовлекаются нейрогуморальные системы, нарушение которых наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания, предшествуя структурным изменениям органов мишеней, и сопряжено с прогрессированием заболевания и исходом. Многие из нейрогуморальных факторов в настоящее время рассматриваются в качестве биомаркеров - лабораторных показателей,

которые могут быть объективно измерены и являются индикаторами биологических процессов в норме и при патологии, а также при мониторинге лечебно-профилактических мероприятий [87, 148, 211].

В настоящее время широко используется оценка уровней BNP и NT-proBNP в качестве меры лабораторной диагностики ССЗ, в дифференциально-диагностических целях и в качестве критериев мониторинга лечебных мероприятий в кардиологической практике и других областях терапии [15, 16, 46, 300, 304, 337]. Полученные в нашем исследовании показатели уровня NT-proBNP в исследуемых группах в общих тенденциях совпали с большинством клинических результатов других ученых, а наличие некоторых различий в абсолютных цифрах можно объяснить разницей в использованных диагностических лабораторных тест-системах, репрезентативности выборок, региональными особенностями пациентов [79, 336].

Наше исследование продемонстрировало ассоциации уровня NT-proBNP с клиническими проявлениями изучаемых заболеваний. Отмечено прогрессивное увеличение уровня NT-proBNP по мере нарастания тяжести ХСН и ее ФК, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ. В обеих группах уровень NT-proBNP статистически значимо коррелировал с суммарным баллом по шкале ШОКС, дистанцией теста 6-М, ФК стенокардии, уровнями САД и ДАД. Пациенты с постоянной формой ФП в исследуемых группах имели достоверно более высокие уровни NT-proBNP, чем пациенты с синусовым ритмом. Таким образом, полученные в ходе исследования результаты совпадают с представленными в научно-практической литературе данными [15, 79. 228, 322, 332, 335] и подтверждают целесообразность определения уровня NT-proBNP в качестве клинически полезного объективного диагностического показателя у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

В настоящее время поиски высокоинформативных маркеров ССЗ продолжаются и в последние годы обсуждается диагностические и прогностические характеристики полифункционального нейроэндокринного фактора – ADM [137, 317]. В нашем исследовании было установлено

статистически значимое (ПИМ-СФВЛЖ p=0,017, ИКМП p=0,038) увеличение уровня MR-proADM как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ относительно контрольных значений. В работах зарубежных исследователей также имеются указания на увеличение его уровня при различных формах ИБС и раскрываются возможные причинно-следственные механизмы этого повышения. Например, имеются указания на то, что состояние гипоксии и цитокиновый выброс при ИБС вызывает повышенную секрецию ADM сосудистыми клетками. В других работах представлены данные о том, что увеличение ADM является механизмом компенсации, стимулирующим неоваскуляризацию при ишемических состояниях [317]. Также предполагается, что ADM через цАМФ сигнальный механизм подавляет коллагеновый синтез и пролиферацию фибробластов в ткани миокарда и может участвовать в структурно-функциональном ремоделировании сердца [284].

В нашем исследовании установлено, что уровень MR-proADM, как и уровень NT-proBNP, статистически значимо связаны с показателями, отражающими степень тяжести ХСН. Это демонстрирует роль ADM в процессах функциональной адаптации сердечно-сосудистой при ХСН и согласуется с предварительными данными клинико-экспериментальных исследований указывающих на то, что ADM может быть важным биомаркером оценки тяжести ХСН. Nishikimi T. и соавторы выявили у пациентов с ХСН повышение уровня ADM в крови пропорционально степени тяжести ХСН и объясняют это увеличением объема плазмы и/или активацией симпатической нервной системы [317]. Кроме этого имеются данные о том, что ADM увеличивает контрактильность миокарда через цАМФ-независимые механизмы, так же подтверждая, что ADM является эндогенным инотропным фактором при ХСН [138, 298]. А также установлено, что у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ после перенесенного ИМ внутривенное введение ADM увеличивает контрактильность миокарда ЛЖ и улучшает его диастолическую функцию без повышения потребности миокарда в кислороде [296, 307].

Выявленное в нашем исследовании наличие связи между уровнем MR-proADM и ФК стенокардии в обеих группах пациентов, еще раз доказывает связь повышенной экспрессии изучаемого нейроэндокринного фактора с гипоксией, воспалением и неоангиогенезом в виде своеобразной компенсаторной реакции. А выявленные корреляционные связи между уровнем MR-proADM и наличием ФП, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ могут быть отражением усиления процессов ремоделирования миокарда предсердий, что согласуется с данными об обнаружении ADM в миокарде предсердий в большем количестве, чем в миокарде желудочков [307, 317, 340].

Роль ADM в регуляции тонуса сосудов подтверждается выявленными связями между MR-proADM и уровнями САД и ДАД в исследуемых группах. Известно, что ADM экспрессируется гладкомышечными клетками сосудов и через цАМФ/протеинкиназу опосредует свой вазодилатирующий эффект, а в эндотелиальных клетках NOS/NO путем. Кроме того, на уровень АД изучаемый нейроэндокринный фактор может воздействовать через регуляцию водно-солевого баланса организма, оказывая влияние на диурез и натрийурез [317, 340].

Для оценки диагностической значимости уровня MR-proADM в качестве маркера исследуемых заболеваний были рассчитаны его пороговые значения с использование анализа ROC-кривых. Пороговый уровень MR-proADM значимый для диагностики пациентов с ПИМ-СФВЛЖ составил 0,66 нмоль/л (чувствительность - 84 %, специфичность - 82 %, точность - 86 %), а значимый для диагностики пациентов с ИКМП – 1,68 нмоль/л (чувствительность - 81 %, специфичность - 83 %, точность - 82 %).

Таким образом, представленные выше результаты позволяют предполагать, что определение уровня MR-proADM у пациентов с ССЗ в недалеком будущем будет возможно использовать в общеклинической практике в качестве дополнительного диагностического маркера.

Следует отметить, что накопленные на сегодняшний день научные данные, рассматривают уровень NT-proBNP как показатель дисфункции миокарда, но лишь во взаимосвязи с кардиомиоцитом и не дают представления о его

зависимости от состояния внеклеточного матрикса. Наше исследование в обеих группах пациентов выявило наличие статистически значимых прямых разной силы корреляционных связей уровня NT-proBNP с уровнями TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1 и показателем ОФИК, а также сходные по направленности и статистически значимые связи уровня MR-proADM с этими же показателями обмена коллагена. Можно предположить о нескольких механизмах формирования выявленных связей. С одной стороны, чем выраженнее дисбаланс в обмене коллагена во внеклеточном матриксе и структурно-функциональная перестройка сердечно-сосудистой системы, тем сильнее активация нейрогуморальных систем и выработка исследуемых факторов. А с другой стороны, их возможным антифибротическими эффектами. Так как в экспериментальных работах установлено, что BNP имеет свойства функционального антагониста TGF-β_1 и ингибирует экспрессию генов, отвечающих за провоспалительные, профибротические и протрансформационные процессы [6, 15]. В экспериментах по изучению свойств ADM показано, что он может участвовать в ремоделировании сердца, посредством ингибирования синтеза коллагена в сердечных фибробластах [317, 340].

В последние годы появляется все больше данных о том, что для понимания функционирования ЛЖ (обеспечение давления и потока выброса) необходимо не только исследование изолированно характеристик ЛЖ, но и модулирующего влияния артериальной системы на его структурно-функциональное состояние [36, 62, 65, 78, 155, 198]. Мы в своей работе, согласно концепции ЛЖАВ и соответствующих расчетов произвели неинвазивную оценку индекса E_A/E_{LV} и входящих в него показателей (E_A и E_{LV}) в обеих группах пациентов [86, 334].

В группе ПИМ-СФВЛЖ исследование выявило значимое и согласованное повышение показателей E_{LV} и E_A, в то время как показатель их отношения - индекс E_A/E_{LV} находился в пределах референсных значений. То есть у данной группы пациентов в условиях сочетанного повышения жесткости ЛЖ и артериальной системы, сердечно-сосудистая система в целом справляется с возложенными на нее функциями. Тем не менее, доказано, что у ригидной

сердечно-сосудистой системы повышается чувствительность к физической нагрузке, происходит снижение общего (систолического и диастолического) резерва, включая коронарный кровоток, а так же ухудшается переносимость аэробных физических нагрузок [37, 112, 269]. Аналогичные механизмы изменения показателей ЛЖАВ отмечены другими исследователями при АГ [112, 303, 327], сахарном диабете [146] и ожирении [268].

В группе ИКМП нами установлено выраженное повышение индекса E_A/E_{LV}, что говорит о неэффективной работе сердца и функциональном несоответствии между ЛЖ и артериальной системой. Причем это несоответствие в основном обусловлено изменениями свойств ЛЖ по сравнению с характеристиками артерий, на что указывает диспропорциональные снижение показателя E_{LV} относительно показателя E_A. Схожие тенденции изменения индекса E_A/E_{LV} и его компонентов выявлены у пациентов с АГ и компенсированной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ [26] и у больных с ишемической и (или) постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с ХСН [18, 302].

Мы изучили структурно-функцтолнальные показатели левых отделов сердца у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от степени нарушения ЛЖАВ и установили, что по мере прогрессирования нарушения ЛЖАВ происходит увеличение линейных и объемных показателей ЛП, поперечника ЛЖ, прослеживается тенденция к уменьшению толщины ЗС ЛЖ и МЖП, увеличению ИС ЛЖ, то есть развивается дилатация левых отделов сердца. Кроме этого, происходят снижение систолической функции ЛЖ, выраженное изменение диастолической функции ЛЖ с последовательным переходом от типа с нарушенным расслаблением в псевдонормальный, а затем в рестриктивный тип.

Кроме этого в группе ИКМП рост индекса E_A/E_{LV} ассоциировался с клиническими данными пациентов с ИКМП, а именно с тяжестью ХСН ($p<0,001$) и ее ФК ($p<0,001$), наличием ФП ($p=0,034$), снижением уровней САД и ДАД ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), что еще раз подтверждает его клинико-диагностическое значение.

Исследуя роль дисбаланса обмена коллагена в развитии структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при исследуемых заболеваниях, мы постарались комплексно подойти к решению данного вопроса, используя показатели ЛЖАВ. Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между индексом E_A/E_{LV} и уровнями TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, показателем ОФИК в обеих группах. Учитывая биологическую роль указанных выше показателей [143, 160, 188, 203], можно сказать, что нарушение ЛЖАВ ассоциировано с перестройкой внеклеточного матрикса как у пациентов с ИКМП, так и у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ. На сегодняшний день в научной литературе отсутствуют четкие данные о выявленных нами связях при исследуемых нами заболеваниях, тем не менее, в работе Андрияновой А.В. также продемонстрирована патогенетическая значимость избыточной активации TIMP-1 в нарушении ЛЖАВ при прогрессировании ХСН у больных, которые перенесли ИМ [18].

В нашей работе также были выявлены статистически значимые корреляционные связи показателей ЛЖАВ с уровнями NT-proBNP и MR-proADM в обеих группах пациентов. При этом в группе больных ПИМ-СФВЛЖ сила корреляционной связи индекса E_A/E_{LV} с уровнем MR-proADM была больше, чем с уровнем NT-proBNP. То есть, можно предположить, что в данной группе эффективность ЛЖАВ обеспечивается в большей степени сосудистым компонентом. В группе ИКМП, напротив, сила связи индекса E_A/E_{LV} с уровнем NT-proBNP была больше, чем с уровнем MR-proADM. Это позволяет говорить о том, что в формировании нарушения ЛЖАВ при ИКМП большее значение имеет снижение сократимости и ригидности ЛЖ, что совпадет с результатами иследования Ахметова Р. и соавторов [249]. В то же время выявленная связь между индексом E_A/E_{LV} и уровнем MR-proADM в группе ИКМП указывает на роль сосудистого (гемодинамического) компонента в формировании нарушения ЛЖАВ, как фактора балансирующего низкий сердечный выброс снижением сосудистого тонуса, поскольку известно, что MR-proADM обладает выраженным вазодилатирующим действием [317, 307]. Таким образом, изучение показателей

ЛЖАВ в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ позволило расширить и уточнить механизмы функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время известно, что функционирование органов и систем, обмен веществ, энергии и информации в живых системах подчиняются закону биологически-структурно-временно́й дискретности. На этом основан хронобиологический подход в клинических дисциплинах [47, 54, 232, 238, 236], которому не всегда уделяется должное внимание.

Мы провели изучение особенностей ХФО пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Оценка биоритмологических стереотипов пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ выявила, что их представительство статистически значимо различалось в изучаемых группах, но все же преобладающим в обеих группах пациентов был индиффирентный биоритмологический стереотип. Для него характерны невыраженные колебания функциональной активности организма, что можно расценить как процесс адаптации пациентов к своему новому физическому и психологическому состоянию, режиму труда и отдыха, необходимости постоянно лечиться. Этот процесс сопровождается перестройкой привычного биоритма с устойчивой стереотипностью (утренний или вечерний типы) в неустойчивый индифферентный стереотип. Несмотря на данные о том, что циркадные ритмы закреплены генетически и подстроены под смену дня и ночи, в литературе имеется множество данных об их перестройке под действие внешних (трансмеридианные передвижения, суточный график работы, измененный фотопериодизм и др.) и внутренних факторов (патологические процессы) [9, 48, 149, 230, 231], что подтверждает наше предположение. Исследование Фоминой Н.В. также свидетельствует о наличии причинно-следственной связи между биоритмологическими нарушениями и ИБС [232]. Наличие биоритмологических расстройств у больных цереброваскулярной патологией отмечено и другими исследователями [3, 2, 57, 58, 126].

Формирование эндогенного ритма и его коррекция относительно окружающей среды находится под контролем МТ, уникального соединения обладающего широким спектром эффектов и функций в организме [21, 22, 72,

306]. В связи с этим любое изменение продукции МТ, выходящее за рамки естественных физиологических колебаний, может приводить к нарушению физиологических процессов. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о наличии связей между изменением уровня МТ и развитием различных патологических состояний и заболеваний (инсульт, ожирение, язвенная болезнь желудка, ХОБЛ, синдром раздраженного кишечника, сахарный диабет и др.) [40, 42, 66, 95, 118, 227]. Продукция МТ оценена у больных с различными формами ИБС и имеет противоречивые данные. Повышение его уровня выявлено у больных с ИМ, с наибольшим уровнем при длительном и выраженном болевом синдроме. Другими авторами показано снижение уровня МТ при ИБС. Причем ряд исследователей указывает на его выраженное снижение при стенокардии покоя, в то время как другие указывают на то, что чем тяжелее форма ИБС, тем ниже уровень МТ. Кроме этого показано, что степень его снижения зависит от тяжести ХСН [21, 41, 330].

Проведенный нами анализ ночной секреции МТ, оцененный по уровню 6-СОМТ в моче, выявил статистически значимое ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно) снижение его уровня как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ по сравнению с контрольной группой. При этом в группе ИКМП показатель уровня 6-СОМТ был статистически значимо ($p=0,002$) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Следует обратить внимание на то, что нельзя однозначно ответить на вопрос, что первично: генетически обусловленные нарушения продукции МТ, приводящие (наряду с другими факторами) к формированию патологии сердечно–сосудистой системы. Или то, что в результате повышенной потребности в МТ в связи с наличием сердечно–сосудистой патологии истощаются резервные возможности ферментных систем, участвующих в его синтезе, с последующим снижением его секреции эпифизом. Возможно, что имеют место оба механизма.

МТ принадлежит важная роль в регуляции сна, важного показателя хронофизиологического и психо-соматического благополучия [2, 9, 22, 136]. В исследованиях продемонстрировано, что удовлетворенные качеством своего сна

люди, чаще оценивают свое здоровье как отличное и хорошее, чем люди с выраженной неудовлетворенностью [136]. В нашем исследовании пациенты заполняли «Анкету балльной оценки субъективных характеристик сна», по результатам обработки которой, мы выявили, что в группе ИКМП нарушения сна встречались у 124 (95 %) пациентов и у 6 (5 %) человек выявлены пограничные изменения сна. В группе ПИМ-СФВЛЖ нарушения сна встречались у 91 (83 %) человек, у 7 (6 %) человек имелись пограничные изменения и лишь у 12 (11 %) пациентов нарушений в субъективной оценке сна обнаружено не было. При этом нарушения сна у пациентов группы ИКМП характеризовались более выраженными пресомническими (трудности засыпания) и интрасомническими расстройствами (частые ночные пробуждения, неприятные сноведения), а в группе ПИМ-СФВЛЖ на первый план выходили постсомнические расстройства (ощущение «невыспанности», сонливости и усталости по утрам). Учитывая выявленные расстройства сна, следует отметить, что пробуждающими факторам при изучаемой нами патологии являлись приступы удушья, боли в области сердца, беспокойство, а также нарушения ритма сердца. Все это, во-первых, само по себе ухудшает самочувствие больного, а во-вторых, может способствовать снижению уровня МТ, так как его секреция подчинена циркадному ритму, который зависит от освещённости [22, 320].

Наше исследование выявило ассоциации показателей ХФО в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ с такими клиническими показателями как тяжесть ХСН, ФК стенокардии, уровни САД и ДАД и наличие постоянной формы ФП. Данные о связи тяжести сердечно-сосудистой патологии с показателями ХФО и уровнем МТ выявлены в работах других исследователей. Например, Фадеенко Г.Д. и соавторами отмечено, что у больных с эрозивной формой гастроэзофагальной рефлюксной болезнью и ИБС все основные показатели, отражающие тяжесть и давностью основного и сопутствующего заболеваний, достоверно коррелируют с уровнем МТ, тяжестью инсомнии, определяемой по результатам анкетирования, выраженностью депрессивных расстройств, ИМТ [227]. А также подтверждаются положительными результатами, полученными в практической медицине, при

включении в комплексное лечение сердечно-сосудистой патологии препаратов МТ [97, 136, 152, 184, 236].

Помимо ритмообразующего и снотворного свойств, МТ обладает так же кардиопротективным действием, этот эффект достигается различными путями. Во-первых, за счет свободного проникновения в клетки эпифизарный гормон может выступать в роли «ловушки» свободных радикалов, обеспечивая защиту макромолекул, в том числе ДНК, а по способности подавлять процессы перекисного окисления липидов и усиливать активность ферментов антиоксидантной системы он превосходит естественный антиоксидант витамин Е. Во-вторых, МТ вмешивается в образование окиси азота в миокарде. Ещё одним фактором мелатониновой кардиопротекции может служить ограничение проницаемости митохондриальных мембран [22, 156, 248].

Учитывая «вездесущее» действие МТ, мы провели корреляционный анализ уровня 6-СОМТ с показателями обмена коллагена миокарда и выявили статистически значимые связи уровня 6-СОМТ с уровнями TGF-β_1, ММР-1, TIMP-1 и показателем ОФИК в обеих группах. Подобных исследований в литературе мы не встретили, но поиски механизмов действия МТ на миокард ведутся, и исследователи не могли обойти стороной вопросы его возможного воздействия на процессы коллагенообразования. Так, в работе Лисковой Ю.В. и соавторов, изучавших реорганизацию внеклеточного матрикса миокарда ЛЖ крыс (n=38) в условиях экспериментальной сердечной недостаточности показано, что у крыс, получавших 14 суток периндоприл и МТ, отмечался регресс патологических изменений как кардиомиоцитов, так и внеклеточного матрикса, сохранялся баланс в соотношении ММР-1/TIMP-1, сходный с таковым в группе интактных крыс. В других в экспериментальных работах выявлено, что МТ способствует более интенсивному образованию коллагена в миокарде после перенесенного ИМ и, соответственно, формированию рубца. Специфичность этого эффекта подтверждают опыты с эпифизэктомией и введением метопролола (с целью угнетения выработки МТ), в результате чего синтез коллагена существенно сокращается. В то же время введение экзогенного МТ

эпифизэктомированным крысам устраняет угнетающие последствия операции [138].

Таким образом, представленные выше результаты служат веским основанием, чтобы рекомендовать расширить план обследования пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ и учитывать показатели их ХФО.

Исследование патогенетических и клинически-диагностических особенностей изолированного заболевания имеет, безусловно, большое теоритическое и практическое значение. Вместе с тем известно, что у большинства терапевтических больных наблюдается коморбидность - сочетание двух и более заболеваний, взаимно отягощающих течение и прогноз пациентов [80, 93, 164, 170, 173]. В настоящее время индивидуальный подход к больному (персонализация лечения) диктует необходимость глубокого понимания генеза взаимодействия основного и сопутствующих заболеваний, их причинно-патогенетических связей для проведения комплексной диагностики и назначения рационального лечения. По данным многочисленных эпидемиологических исследований наиболее часто сочетаются сердечно-сосудистая и бронхолегочная патологии, причем ассоциацию данных заболеваний рассматривают не только как сочетание разных заболеваний, но и как взаимоотягощающие состояния с общими патогенетическими звеньями [27, 134]. При проведении первичного скрининга больных в нашем исследовании мы обратили внимание на то, что достаточно часто у пациентов ИКМП в виде сопутствующей патологии встречается ХОБЛ и сформировали соответствующую группу - ИКМП+ХОБЛ. Другие исследователи также подтверждают частую совместную встречаемость ИБС и ХОБЛ: Распространенность ХОБЛ среди пациентов с ИБС колеблется от 4 % до 60 %, а частота ИБС у пациентов с ХОБЛ составляет от 7 % до13 % [33, 131, 144, 204, 266].

Мы произвели оценку влияния сопутствующей патологии ХОБЛ на показатели обмена коллагена у больных ИКМП и установили, что в группе ИКМП+ХОБЛ были статистически значимо более высокие показатели активности ММР-1 и более низкие показатели уровня TIMP-1, при равнозначных значениях

уровней TGF-β_1 и показателях ОФИК, а также более высокие показатели титров АТК I и III типов, чем в группе пациентов с изолированной ИКМП. Это говорит о том, что у больных ИКМП с сопутствующей ХОБЛ более выражены процессы деградации коллагена во внеклеточном матриксе миокарада на фоне повышенного фиброзообразования в нем, чем у больных с изолированной ИКМП. Изучая литературные данные мы не нашли подобных работ, тем не менее, в работах по изучению показателей обмена коллагена при изолированной ХОБЛ показано, что дисбаланс между MMP и TIMP лежит в основе патогенеза ХОБЛ и особенно эмфиземы легких. При ХОБЛ в бронхоальвеолярном смыве, мокроте и альвеолярных макрофагах обнаружено повышение концентраций MMP-1 и MMP-9 [69, 241, 247, 319]. Также имеются работы уточняющие механизмы действия TGF-β_1 и пути усиления и ослабления его эффектов при ХОБЛ [19, 189]. Указанные данные, в сочетании с полученными в нашем исследовании результатами, говорят об общности механизмов патогенеза двух заболеваний, что еще раз подтверждает их коморбидность. Более выраженное нарушение баланса обмена коллагена при сочетании ИКМП с ХОБЛ можно объяснить выраженной гипоксией, способствующей еще большему повышению потребности миокарда в кислороде; системным воспалением; усиленной активностью симпато-адреналовой системы и ренин-ангеотензин-альдостероновой системы и своеобразным нарушением системного иммунитета, кроме этого немаловажное значение также отводится курению [19, 23, 27, 35, 99].

Проведенное нами исследование также показало, что при ассоциированной патологии ИКМП и ХОБЛ более выражены нарушения показателей ЛЖАВ, чем при изолированной ИКМП. Это можно объяснить усугублением структурно-функциональной перестройки ЛЖ на фоне ремоделирования правых отделов сердца, характерных для ХОБЛ [10, 11, 52, 100], и, кроме этого, особенностями перестройки миокарда на тканевом уровне. Согласно литературным данным, гипоксия при бронхообструктивной патологии препятствует гипертрофии кардиомиоцитов, что в сочетании с процессами деструкции внеклеточного

матрикса может снижать функциональные и резервные возможности ЛЖ [69, 105, 108].

Сравнительная оценка особенностей ХФО пациентов в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ также выявила различия. Для пациентов группы ИКМП+ХОБЛ были характерны более выраженные диссомнические расстройства по результатам «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» и статистически значимо более низкие показатели 6-СОМТ, чем в группе ИКМП. Подобных исследований в доступной нам литературе мы не нашли, тем не менее имеются работы свидетельствующие о нарушении продукции МТ [42, 61] и диссомнических расстройствах [116, 136, 184] с возможностью их коррекции при изолированной ХОБЛ. Это позволяет подтвердить предположение об общности звеньев патогенеза ИКМП и ХОБЛ и предположить, что более выраженные изменения показателей ХФО при сочетании ИКМП с ХОБЛ обусловлены усугубленными патологическими процессами и тяжелым соматическим статусом пациентов.

Таим образом, приведенные выше данные позволяют рассматривать наличие ХОБЛ у пациентов с ИКМП как значимый отрицательно модифицирующий фактор изученных в нашем исследовании показателей.

Одной из важнейших проблем современной медицины является диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях, в связи с этим в настоящее время стали все чаще заниматься вопросами прогнозирования развития и течения заболеваний, а также их исходов [102, 121, 133, 135, 148, 151], так как по данным прогноза можно более рационально осуществлять лечебно-профилактические мероприятия и предотвратить серьезные осложнения.

При проведении анализа и интерпретации материала, полученного в ходе нашего исследования, были выявлены статистически значимые различия между клиническими данными, результатами стандартных и специальных лабораторно-инструментальных исследований между группами ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Это дало нам возможность создать прогностический математический алгоритм для

расчета риска развития ИКМП у больных в течение трех лет после перенесенного ИМ.

В изученной нами литературе мы не нашли подобных алгоритмов. Тем не менее, нам встретился алгоритм прогнозирования риска развития постинфарктной дилатации ЛЖ, в одном из которых в качестве предикторов выступали уровень TIMP-1 и концентрация молекул межклеточной адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1) [235], а в другой - параметры ТДЭхоКГ, проведенной в острый период ИМ (индекс суммарной скорости Em непораженного миокарда ЛЖ и индекс IVC зоны дисфункции ЛЖ) и концентрации креатинкиназы с ее МВ-фракцией [33].

Проведенное нами исследование показало, что наиболее значимыми предикторами развитие ИКМП являются уровни TGF-β_1, MMP-1, TIMP-1, NT-proBNP, MR-proADM, 6-COMT, показатель ОФИК, индекс E_A/E_{LV}, показатели Ea и Ees, ФВ ЛЖ, индекс Tei ЛЖ (по данным ТДЭхоКГ)). При этом в итоговую математическую модель прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ, созданную методом логистической регрессии вошли три наиболее информативных показателя: уровени NT-proBNP и MMP-1, индекс E_A/E_{LV}. Разработанный алгоритм имел следующий вид: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, где

$$z = 0{,}022 \times \text{NT} - \text{proBNP} + 0{,}553 \times \text{ММП} - 1 + 2{,}446 \times \text{индекс EA/ELV} - 20{,}221$$

p - вероятность развития ИКМП у пациентов которые перенесли ИМ,

NT-proBNP – уровень предшественника натрийуретического пептида типа В (пг/мл),

MMP-1 – уровень матриксной металлопротеиназы-1 (нг/мл),

Индекс E_A/E_{LV} – значение индекса левожелудочкового-артериального взаимодействия,

e – константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Преимуществами предложенной нами прогностического алгоритма являются: простота воспроизведения, высокие показатели диагностической

чувствительности - 82 %, специфичности - 90 % и точности - 86 %, что позволяет рекомендовать ее применение в практической медицине.

Таким образом, в проведенном нами исследовании впервые у пациентов с ИКМП в сравнительном аспекте с пациентами с ПИМ-СФВЛЖ комплексно оценены показатели обмена коллагена, дающие представление о состоянии внеклеточного матрикса миокарда; продемонстрирована клинически-диагностическая и прогностическая ценность определения уровней NT-proBNP и MR-proADM; уточнены механизмы нарушения ЛЖАВ и установлены хронофизиологические особенности пациентов. Все это способствует уточнению патогенетических механизмов развития заболевания и повышает объективизм в его диагностике. Так же на основе полученных данных разработана математический прогностический алгоритм расчета индивидуального риска развития ИКМП у больных в течение трех лет после перенесенного ИМ. Его использование в клинической практике позволит сформировать эффективную стратегию ведения пациентов с перенесенным ИМ и оптимизировать комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, изменение показателей обмена коллагена у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, свидетельствующее о повышении фиброзообразования во внеклеточном матриксе миокарда. При этом у пациентов с ИКМП выявлено выраженное повышение уровня MMP-1 при недостаточном повышении уровня TIMP-1, что говорит об одновременном усилении деградации коллагена во внеклеточном матриксе миокарда в этой группе. Изменение исследуемых показателей и смещение баланса обмена коллагена во внеклеточном матриксе миокарда зависит от нозологической формы заболевания и ассоциировано с клиническими данными пациентов.

2. Определение уровня MR-proADM у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ является объективным критерием тяжести клинического состояния и дисфункции миокарда, что подтверждается выявленными связями его уровня с клиническими данными пациентов, показателями левожелудочково-артериального взаимодействия и уровнем NT-proBNP (ИКМП $r=0,784$, $p<0,001$; ПИМ-СФВЛЖ $r=0,719$, $p<0,001$). Пороговым значением уровня MR-proADM для идентификации пациентов с ПИМ-СФВЛЖ является показатель более 0,66 нмоль/л, для идентификации пациентов с ИКМП является показатель более 1,68 нмоль/л.

3. У пациентов с ИКМП нарушение левожелудочково-артериального взаимодействия преимущественно обусловлено процессами дезадаптивного ремоделирования левых отделов сердца, при отсутствии функционально значимых изменений со стороны артериальной системы, на что указывают выраженное повышение индекса E_A/E_{LV} и снижение показателя E_{LV} при неизмененном показателе E_A. Для пациентов с ПИМ-СФВЛЖ характерно оптимальное сопряжение между работой левого желудочка и артериальной системой, о чем свидетельствует сохранение индекса E_A/E_{LV} в пределах референсных значений, которое достигается ассоциированным повышением показателей E_A и E_{LV}.

4. У пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ выявлены связи показателей левожелудочково-артериального взаимодействия с показателями обмена коллагена, уровнями MR-proADM и NT-proBNP, что доказывает участие нарушения баланса обмена коллагена в развитии функциональной диссоциации между левым желудочком и артериальной системой и указывает на диагностическую значимость определения уровней MR-proADM и NT-proBNP в качестве маркеров нарушения левожелудочково-артериального взаимодействия.

5. У пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ имеет место изменение показателей хронофизиологической организации, отражающееся в преобладании пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом, снижении уровня 6-COMT и суммарного балла «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна». При этом степень нарушения показателей хронофизиологической организации зависит от нозологической формы заболевания и ассоциирована с тяжестью его клинических проявлений. Пороговым значением уровня 6-COMT для идентификации пациентов с ПИМ-СФВЛЖ является показатель менее 35,2 нг\мл, для идентификации пациентов с ИКМП является показатель менее 14,5 нг/мл.

6. Установлено, что у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ изменение показателей обмена коллагена сопряжено с изменением уровней MR-proADM, NT-proBNP и 6-COMT. При этом в обеих группах повышение уровней MR-proADM и NT-proBNP в наибольшей степени связано с повышением уровня MMP-1, а снижение уровня 6-COMT в наибольшей степени связано со снижением уровня TGF-β_1.

7. У пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ усугубляется дисбаланс показателей обмена коллагена, определяющих его деградацию - увеличивется уровень MMP-1($p=0,037$) и снижается уровень TIMP-1 ($p=0,044$); увеличиваются уровни MR-proADM ($p=0,039$) и NT-proBNP ($p=0,042$); повышается индекс E_A/E_{LV} ($p=0,035$) по сравнению с пациентами с изолированной ИКМП.

8. У пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ усиливается выраженность изменений показателей хронофизиологической организации, что выражается в

более низких показателях уровня 6-СОМТ (p=0,032) и суммарного балла «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (p=0,014) по сравнению с пациентами с изолированной ИКМП.

9. Разработан и апробирован высокочувствительный (82 %), специфичный (90 %) и точный (86 %) прогностический математический алгоритм расчета индивидуального риска развития ИКМП у больных в течение трех лет после перенесенного ИМ. В основе предложенного алгоритма лежит определение уровней ММР-1, NT-proBNP и индекса E_A/E_{LV}, имеющих высокую предикторную ценность в отношении прогнозирования риска развития ИКМП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется дополнить протокол ЭхоКГ пациентов, которые перенесли ИМ**,** расчетом параметров левожелудочково-артериального взаимодействия, с целью более полной и тщательной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

2. У пациентов с перенесенным ИМ в качестве дополнительных диагностических критериев ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ рекомендуется использовать определение уровней MR-proADM и 6-СОМТ. Пороговым значением уровня MR-proADM для идентификации пациентов с ПИМ-СФВЛЖ является показатель более 0,66 нмоль/л, для идентификации пациентов с ИКМП является показатель более 1,68 нмоль/л. Пороговым значением уровня 6-СОМТ для идентификации пациентов с ПИМ-СФВЛЖ является показатель менее 35,2 нг\мл, для идентификации пациентов с ИКМП является показатель менее 14,5 нг/мл.

3. У пациентов, которые перенесли ИМ, рекомендуется исследовать уровни NT-proBNP, ММР-1 и рассчитывать индекс E_A/E_{LV} для формирования групп повышенного риска развития ИКМП.

4. Рекомендуется у пациентов, которые перенесли ИМ, проводить стратификацию индивидуального риска развития ИКМП с использованием

предложенного прогностического алгоритма, что позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

5. При формировании терапевтических подходов к ведению пациентов с ИКМП необходимо учитывать наличие у них сопутствующей патологии ХОБЛ, так как при данном сочетании происходят более выраженные изменения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и хронофизиологической организации, что отягощает клиническое течение основного заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АР - абсолютный риск

АТ - антитела

АТК - антитела к коллагену

ВНОК - Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДД - диастолическая дисфункция

ДИ - доверительный интервал

ДН - дыхательная недостаточность

ДЭхоКГ - допплер-эхокардиография

ЕОК - Европейское общество кардиологов

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИКМП - ишемическая кардиомиопатия

ИКЧ - индекс курящего человека

ИМ - инфаркт миокарда

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ - индекс массы тела

Индекс Tei - миокардиальный рабочий индекс Tei

Индекс E_A/E_{LV} - индекс левожелудочково-артериального взаимодействия

ИС - индекс сферичности

ИФА - иммуноферментный анализ

КДД - конечное диастолическое давление

КДО - конечный диастолический объем

КДР - конечный диастолический размер

КСД - конечное систолическое давление

КСО - конечный систолический объем

КСР - конечный систолический размер

ЛГ - легочная гипертензия

ЛЖ - левый желудочек

ЛЖАВ - левожелудочково-артериальное взаимодействие

ЛП - левое предсердие

МЖП - межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МТ - мелатонин

ОР - относительный риск

ОССН - общество специалистов по сердечной недостаточности

ОТСЛЖ - относительная толщина стенок левого желудочка

$ОФВ_1$ - объем форсированного выдоха

ОФИК - объемная фракция интерстициального коллагена миокарда левого желудочка

ОШ - отношение шансов

ПАР - повышение абсолютного риска

ПИМ-СФВЛЖ - перенесенный инфаркт миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

ПОР - повышение относительного риска

ППТ - площадь поверхности тела

РЕ - потенциальная энергия левого желудочка

САД - систолическое артериальное давление

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТДЭхоКГ - тканевая допплер-эхокардиография

Тест 6-МХ - тест с 6-минутной ходьбой

ТЗС ЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
УО	- ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ФК	- функциональный класс
ФП	- фибрилляция предсердий
ХМ ЭКГ	- электрокардиографическое холтеровское мониторирование
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХФО	- хронофизиологическая организация
ЧДД	-частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния пациента при хронической сердечной недостаточности
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиография
ADM	- адреномедуллин
Am	- максимальная скорость позднего диастолического расслабления левого желудочка
ANP	- натрийуретический пептид типа А (предсердный)
BNP	- натрийуретический пептид типа В (мозговой)
CNP	- натрийуретический пептид типа С (сосудистый)
E_A	- артериальный эластанс
E_{LV}	- левожелудочковый эластанс
Em	- максимальная скорость раннего диастолического расслабления левого желудочка
ET	- время изгнания крови из левого желудочка
IVCT	- время изоволюметрического сокращения левого желудочка

IVRT	- время изоволюметрического расслабления левого желудочка
MMP	- матриксная металлопротеиназа
NP	- натрийуретический пептид
NT-proBNP	- N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа В
NYHA	- классификация сердечной недостаточности Нью-йоркской ассоциации сердца
PVA	- область давление-объем
Sm	- максимальная скорость продольного движения миокарда левого желудочка
SW	- внешняя работа левого желудочка
TGF-β_1	- трансформирующий фактор роста-β_1
TIMP	- тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
6-COMT	- 6-сульфатоксимелатонин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А. Е. Роль адреномедуллина в неспецифической защите респираторного тракта / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 30, № 3. – С. 142-148.

2. Абраменко Ю. В. Гендерные аспекты инсомических расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Ю. В. Абраменко, Н. А. Яковлев, Т. А. Слюсарь // Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 2 – С. 25-27.

3. Авакян Г. Н. Содержание уринарного 6-сульфатоксимелатонина на фоне лечения больных эпилепсией: пилотное клиническое исследование / Г. Н. Авакян, О. М. Олейникова, Е. Н. Карева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - № 4. – С. 32-36.

4. Авдеева А. С. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) / А. С. Авдеева, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. - № 1. – С. 79-84.

5. Аверин А. А. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней противовоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных сердечно-сосудистой недостаточностью и депрессией / А. А. Аверин, С. И. Чернова, И. А. Зборовская / Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 18, № 2. – С 96-97.

6. Агеев Ф. Т. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. - 2009. - Т. 10, № 5 (55). - С. 271-281.

7. Агеева Л. И. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник / Л. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. М. Зайченко [и др.]. – М., 2017. – 170 с.

8. Айрапетян Г. Г. Суммарный индекс Tei обоих желудочков как маркер прогноза при остром инфаркте миокарда левого желудочка нижней локализации с

элевацией сегмента ST / Г. Г. Айрапетян // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2011. – Т. LI, № 2. – С. 91-100.

9. Акарачкова Е. С. Депрессия и инсомия у пациентов с ИБС / Е. С. Акарачкова, О. В. Котова, И. В. Рябоконь // Медицинский совет. - 2014. - № 11. - С. 50-54.

10. Акрамова Э. Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ / Э. Г. Акрамова // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 1. – С. 41-47.

11. Акрамова Э. Г. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией / Э. Г. Акрамова, П. В. Стручков, Р. Ф. Хамитов [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 46-51.

12. Аксененко М. Б. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах / М. Б. Аксененко, Т. Г. Рукша // Сибирский медицинский журнал. – 2013 . – № 2. – С. 56-58.

13. Алехин М. Н. Тканевой допплер в клинической эхокардиографии. / М. Н. Алехин. - М.: Инсвязьиздат, 2006. – 104 с.

14. Алиева А. М. Диагностические возможности предшественников натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А. М. Алиева, А. В. Стародубова, Т. В. Пинчук // Лечебное дело. - 2014. - № 3. - С. 32-41.

15. Алиева А. М. Натрийуретические пептиды: использование в современно кардиологии / А. М. Алиева // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. - № 1. – С. 26-31.

16. Аляви А. Л. Особенности показателей ремоделирования левого желудочка и уровня мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А. Л. Аляви, Д. К. Туляганова, Д. Б. Махкамова [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 235.

17. Андреенко Е. Ю. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска / Е. Ю. Андреенко, И. С. Явелов, М. М. Лукьянов [и др.] // Кардиология. - 2018. – Т. 58, № 10. – С. 53-58.

18. Андриянова А. В. Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск, 2015. - 25 с.

19. Антонов В. Н. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. Н. Антонов, Г. Л. Игнатова, О. В. Родионова [и др.] // Сибирское медицинское образование. - 2014. - № 6. - С. 75-79.

20. Артюхова М. Г. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно–сосудистыми заболеваниями / М. Г. Артюхова, И. А. Шанаева // Русский медицинский журнал. – 2010. - № 26. - С. 1573.

21. Арушанян Э. Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. Сообщение 2. Влияние мелатонина на сердечную деятельность в норме и при патологии / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 6, № 2 (22). - С. 90-95.

22. Арушанян Э. Б. Это чудо природы – мелатонин: Монография / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер. – Издательство: Ставропольский ГМУ, 2019. – 216 с.

23. Атякшин Д. А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин, Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2015. - № 9-2. - С. 195-197.

24. Ахмедова Д. М. Значение объемной фракции коллагена в развитии ремоделирования миокарда у больных с воспалительной кардиомиопатией / Д. М. Ахмедова, Б. Г. Ходжакулиев // Евразийский кардиологический журнал. - 2014. - № 1.- С.109-112.

25. Ахметов В. А. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при сердечно-сосудистой патологии / В. А. Ахмедов, В. Т. Долгих, Д. В. Наумов [и

др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. - № 2. - С. 77-79.

26. Ахметов Р. Е. Желудочково-артериальное взаимодействие при компенсированной сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Эффекты разнойровневой блокады РААС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. - 19 с.

27. Ахминеева А. Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитиереспираторно-кардиальной коморбидности: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Астрахань, 2015. – 49 с.

28. Баракат А. М. Али. Клинико-патогенетическое значение антител к коллагену I типа в развитии остеопороза при ревматоидном артрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Волгоград, 2005. – 29 с.

29. Барбук О. А. Оценка внутрисердечной гемодинамики у пожилых с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / О.А. Барбук, С. А. Мацкевич, М. И. Бельская [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 12.

30. Барт Б. Я. Tei-индекс как один из интегральных показателей функционального состояния левого желудочка при хронической сердечной недостаточности / Б. Я. Барт, М. Н. Алехин, В. Н. Ларина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - Т. 4, № 4. - С. 32.

31. Баталов Р. Е. Влияние эндокардиальной процедуры «ЛАБИРИНТ» у пациентов с фибрилляцией предсердий на динамику показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста / Р. Е. Баталов, М. С. Хлынин, С. Ю. Усенков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - Т. 30, № 3. – С. 13-18.

32. Березикова Е. Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: автореф. дис. … д–ра мед. наук. - Томск, 2014. – 51 с.

33. Бернштейн Л. Л. Ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда: варианты и прогноз: автореф. дис. … д-ра мед. наук. - СПб, 2008. – 23 с.

34. Благова О. В. Что стоит за диагнозом ДКМП (результаты диагностики у 220 больных с применением биопсии) / О. В. Благова, А. В. Недоступ, Е. А. Коган [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 362-363.

35. Бобылев А. А. Выраженность кардиальной дисфункции и уровень биомаркеров у лиц с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и внебольничной пневмонией / А. А. Бобылев, С. А. Рачина, Р. С. Козлов [и др.] // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 84.

36. Богомаз А. В. Желудочково-артериальное взаимодействие и характеристики центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертонией в покое и при антигипертензивной терапии: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2016. - 22 с.

37. Богомаз А. В. Левожелудочково-артериальное взаимодействие и эффективность работы левого желудочка до и после физической изометрической нагрузки у пациентов с нелеченой артериальной гипертензией / А. В. Богомаз, Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 92.

38. Бойцов С. А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 8. – С. 98-103.

39. Боровкова Н. Ю. Структура дилатационной кардиомиопатии в кардиологической практике / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. А. Голицына [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 366.

40. Бородин Ю. И. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина / Ю. И. Бородин, В. А. Труфакин, С. В. Мичурина [и др.] – Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012. – 208 с.

41. Будневский А. В. Мелатонин и инфаркт миокарда: роль в диагностике и лечении / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова [и др.] // Клиническая медицина. – 2019. – Т.96, № 4. – С. 293-297.

42. Будневский А. В. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, Л. Н. Цветикова, Е. С. Овсянников [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. - С.372–378.

43. Вайханская Т. Г. Новая система MOGE(S) классификации кардиомиопатий / Т. Г. Вайханская // Медицинские новости. - 2014. - № 11. – С. 13-19.

44. Васюк Ю. А. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 4. – С. 28-32.

45. Ватутин Н. Т. Взаимосвязь уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида крови у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 23.

46. Верижникова Л. Н. Биомаркеры в диагностике и прогнозе при остром коронарном синдроме / Л. Н. Верижникова, Л. В. Коваленко, И. А. Урванцева // Вестник СУРГУ. Медицина. – 2016. – Т. 28, № 2. – С. 6-12.

47. Ветошкин А. С. Возможности хронотерапии в восстановлении суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией в условиях вахты за Полярным Кругом (Ямбург) / А. С. Ветошкин, Н. П. Шуркевич, Л. И. Гапон [и др.] // Справочник врача общей практики. - 2014. - № 3. - С. 47-56.

48. Ветошкин А. С. Десинхроноз в форме атипичных хронотипов суточных ритмов артериального давления у здоровых лиц как фактор риска гипертонии в условиях заполярной вахты / А. С Ветошкин., Н. П. Шуркевич, Д. Г. Губин [и др.] // Терапевт. - 2013. - № 9. - С. 46-56.

49. Вогралик П. М. Медико-социальные аспекты роли курения в формировании патологии внутренних органов и наркотической зависимости / П. М. Вогралик, А. Ф. Ганин // Медицина и образование в Сибири. – 2009. - № 3. – С. 7.

50. Всемирная организация здравоохранения URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (дата обращения 20.11.2019).

51. Гавришева Н. А. Трансформирующий фактор роста-β1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / Н. А. Гавришева, А. В. Панов, Т. П. Сесь [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. - Т. 12, № 6. – С. 521-528.

52. Галимзянов Х. М. Структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца при сочетанной кардиореспираторной патологии / Х. М. Галимзянов, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 28- 35.

53. Галявич А. С. Сравнительный анализ данных эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда в оценке объема и фракции выброса левого желудочка / А. С. Галявич, А. Ю. Рафиков, Г. Б. Сайфуллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 1. – С. 39–43.

54. Гапон Л. И. Успехи и нерешенные вопросы хронотерапии артериальной гипертонии в условиях заполярной вахты / Л. И. Гапон, А. С. Ветошкин Ф. А. Пошинов [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2013. - Т. 106, № 3. - С. 159-164.

55. Гасанов А. Г. Матриксные металлопротеиназы и особенности апоптоза при кардиомиопатиях и врожденных пороках сердца у детей: автореф. дис. … д–ра мед. наук. – М, 2010. – 48 с.

56. Гасанов А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155-168.

57. Гафаров В. В. Нарушение сна и риск развития артериальной гипертензии у мужчин в России (ПРОГРАММА ВОЗ «MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ») / В.

В. Гафаров, Е. А. Громова, И. В. Гагулин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 25.

58. Гафаров В. В. Нарушения сна и риск развития инсульта в течение 14 лет среди мужчин России / Сибири (ПРОГРАММА ВОЗ «MONICA-ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ) / В. В. Гафаров, Е. А. Громова, Д. О. Панов [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 564.

59. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Под ред. А. С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2015. — 92 с.

60. Говорин А. В. Показатели матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой / А. В. Говорин, Е. В. Рацина, Н. А. Соколова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 111, № 7. – С. 87-88.

61. Гончаренко О. В. Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Гончаренко, А. В. Будневский, С. А. Кожевникова, Е. С.Овсянников // Пульмонология. - 2019. – Т.29, № 1. – С. 7-17.

62. Горшков-Кантакузен В. А. Моделирование сердечно-сосудистой системы как сложного (разветвленного) трубопровода / В. А. Горшков-Кантакузен // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 219-220.

63. Горшунова Н. К. Интерстициальный фиброз как определяющий фактор типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев, В. В. Савич [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. - № 3. – С. 11-15.

64. Григориарди Н. Е. Изменение сывороточного маркера кардиального фиброза и воспаления при фибрилляции предсердий / Н. Е. Григориарди, Л. М.

Василец, Е. А. Ратанова [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – 34-37.

65. Григоричева Е. А. Показатели жесткости сосудистой стенки и результаты суточного мониторирования артериального давления в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений/ Е. А. Григоричева, А. Ю. Кузнецова, Р. А. Абдуллаев // XI конгресса терапевтов: мат-лы конг. – М., 2016. – С. 42.

66. Гриненко Т. Н. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме / Т. Н. Гриненко, М. Ф. Баллюзек, Т. В. Кветная // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 2. – С. 30-34.

67. Груздева О. В. Определение концентрации стимулирующего фактора роста (ST2) И NT-фрагмента натрийуретического пептида для оценки варианта ремоделирования миокарда левого желудочка / О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, Е. Г. Учасова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 471.

68. Гупало Е. М. Значение очагового и интерстициального фиброза в генезе блокады левой ножки пучка Гиса у больных с дилатационной кардиомиопатией и без признаков органического поражения миокарда / Е. М. Гупало, О. В. Стукалова, Н. А. Миронова [и др.] // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 3.

69. Гуревич М. А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии / М. А. Гуревич, Е. В. Долгова, Н. А. Кузьменко // Российский медицинский журнал. - 2016. - № 16 - С. 1098-1102.

70. Гутор С. С. Натрийуретический пептид и его предшественники как предикторы прогрессивного послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных с ишемической кардиомиопатией / С. С. Гутор, В. А. Казаков, И. В. Суходоло [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2013. - Т. 12. - № 6. - С. 25–30.

71. Гутор С. С. Прогностическая значимость морфологических и молекулярных показателей состояния миокарда для исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. …канд. мед. наук. – Томск, 2014. – 23 с.

72. Данилов А. Б. Мелатонин – уникальная молекула? / А. Б. Данилов, Ю. М. Курганова // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. - 2013. - № 1. - С. 26-30, 76,78.

73. Даньшова М. С. Металлопротеиназы и острый инфаркт миокарда / М. С. Даньшова, Н. А. Соколова, А. В. Говорин [и др.] / Забайкальский медицинский вестник. – 2016. - № 3. – С. 101-106.

74. Дементьев М. В. Десинхроноз сердечно-сосудистой системы машинистов локомотивных бригад / М. В. Дементьев, С. М. Чибисов, Г. Халаби [и др.] // Здоровье и образование в 21 веке. - 2015. - Т. 17, № 4. - С. 20-24.

75. Демидова Л. А. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Астрахань, 2015. - 23 с.

76. Дземешкевич С. Л. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. - 352 с.

77. Дикур О. Н. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохранённой и сниженной фракцией выброса левого желудочка / О. Н. Дикур, М. Г. Полтавская, И. Ю. Гиверц [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2014. – Т. 4, №7. – С. 59-68.

78. Докина Е. Д. Сосудистая жесткость и суточные колебания артериального давления у лиц трудоспособного возраста с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений / Е. Д. Докина, Н. А. Кожухарь, В. С. Бабанин [и др.] // XI конгресса терапевтов: мат-лы конг. – М., 2016. - С. 48.

79. Дорофейков В. В. Мозговой натрийуретический пептид в кардиологии и кардиохирургии / В. В. Дорофейков, М. Ю. Ситникова, Т. А. Лелявина [и др.] // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1, № 3. - С. 49-56.

80. Драпкина О. М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О. М. Драпкина, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. - Т. 18, № 2. – С. 65-69.

81. Драпкина О. М. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // Российский медицинский журнал. - 2016. - № 26. - С. 1727-1731.

82. Драпкина О. М. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Е. В. Черкунова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 2, № 10. – С. 231-237.

83. Драпкина О. М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи / О.М. Драпкина // Русский Медицинский Журнал. - 2011. – Т. 14, № 19. – С. 1–6.

84. Драпкина О. М. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т.19, № 6. – С. 488-494.

85. Драпкина О. М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. – Т.1, № 9. – 62-65.

86. Дылева Ю. А. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, Е. Г. Учасова // Лечащий врач. – 2019. - № 2. – С. 16.

87. Дымова О. В. Современные биомаркеры в кардиологии / О. В. Дымова // Медицинский совет. – 2018. - № 16. – С. 118-123.

88. Евдокимова Е. М. Хронобиологические возможности первичных головных болей и роль мелатонина в регуляции первичных биологических ритмов / Е. М. Евдокимова, М. Г. Полуектов, Г. Р. Табеева // Медицинский совет. – 2019. - № 1. – С. 33-38.

89. Евдокимова М. А. Прогностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и генетических факторов у больных, перенесших

острый коронарный синдром / М. А. Евдокимова, О. Ю. Асейчева, Т. М. Бакланова // Кардиология. – 2011. - № 2. – С. 26–33.

90. Евсевьева М. Е. Жёсткостные свойства аорты у нормотензивных лиц молодого возраста с учётом наличия факторов риска / М. Е. Евсевьева, Н. М. Коновалова, О. В. Сергеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 29.

91. Екимова Н. А. Оценка деформации и скорости деформации миокарда методом тканевой допплерографии (обзор) / Н. А. Екимова, Л. А. Каткова, Е. В. Фурман // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т.9, № 1. – С. 50-57.

92. Ершова Е. В. Радионуклидная диагностика легких и сердца – сцинтиграфия / Е. В. Ершова, Э. Р. Мухарлямова // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т.13, № 2. – С. 139-141.

93. Ефремова Е. В. Коморбидность в клинической медицине. Учебно-методическое пособие / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, В. А. Серов [и др.] – Ульяновск: Издательство Ульяновский государственный университет, 2016.- 28 с.

94. Жолбаева А. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера / А. З. Жолбаева, А. Е. Табина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. - № 2. - С. 40-53.

95. Жураковский И. П. Антифибротического эффекта мелатонина при формировании синдрома сочетанных дистрофических дегенеративных изменений мезенхимальных производных при локальном хроническом воспалительном процессе / И. П. Жураковский, С. А. Архипов, М. Г. Пустосветова // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. - № 3. – С. 30-33.

96. Закирова А. Н. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. – Т. 1, №10. – С. 37-42.

97. Заславская Р. М. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р. М. Заславская, А. Н. Шакирова, Г. В. Лилица, Э.А. Щербань. - М.: ИД МЕДПРАКТИКА, 2005. - 192 с.

98. Заславская Р. М. Мелатонин в комплексном лечении метеочувствительных больных артериальной гипертонией / Р. М. Заславская, Э. А. Щербань, М. М. Тейблюм [и др.] // Здоровье и образование в 21 веке. - 2013. – Т. 15, № 10. – С. 1-3.

99. Зафираки В. К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 30-36.

100. Зафираки В. К. Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева / Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. –Т. 24, № 6. – С. 48-53.

101. Захидова К. Х. Роль уровня NT-ProBNP в плазме крови больных хронической сердечной недостаточностью с анемией как маркера и фактора прогноза при лечении / К. Х. Захидова // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 193.

102. Зыков М. В. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш, Д. С. Зыкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2012. - Т. 93, № 1. - С. 11-16.

103. Ионин В. А. Роль маркеров фиброза в стратификации риска фибриляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / В. А. Ионин, Е. И. Баранова // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 17-25.

104. Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Искаков // Медицина и экология. – 2017. - № 2. – С. 19-28.

105. Камышникова Л. А. Влияние сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 1070-1076.

106. Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В. И. Капелько // Кардиология. – 2000. – № 9. – С.78-90.

107. Каплунова В. Ю. Сравнительный анализ уровня нейрогуморальных маркеров у больных гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с ХСН и у больных с вторичной гипертрофией миокарда при гипертонической болезни / В. Ю. Каплунова, М. В. Кожевникова, Г. А. Шакарьянц [и др.] // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 201.

108. Кароли, Н. А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Consilium medicum. – 2014. – №. 3. – С. 13–22.

109. Карпов, Ю. А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3-33.

110. Кашанская Е. П. Состояние реализации пилотного проекта по управлению риском профессиональной и профессионально-обусловленной заболеваемости в приоритетных профессиях предприятий Урала / Е. П. Кашанская, В. Г. Газимова, А. С. Шастин [и др.] // XI конгресса терапевтов: мат-лы конг. – М., 2016. – С. 63.

111. Ким Л. Б. Соединительная ткань и проблема социально значимых заболеваний человека / Л.Б. Ким // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2010. - Т. 8, № 1. - С. 162-170.

112. Кобалава Ж. Д. Желудочково-артериальное взаимодействие: влияние возраста, артериальной гипертонии и роль в патогенезе сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Р. Е. Ахметов [и др.] // Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. - М.: Бионика Медия. – 2013. – С. 193-208.

113. Кобалава Ж. Д. Желудочково-артериальное взаимодействие: влияние артериальной гипертонии и роль в патогенезе сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса / Ж. Д. Кобалава, Ю.В. Котовская,

С.В. Виллевальде [и др.] //Артериальная гипертензий. – 2013. – Т. 19, № 5. – 404-418.

114. Кобалава Ж. Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. В. Богомаз // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2016. – Т.12, №3. – С. 317-324.

115. Кожевникова М. В. Влияние регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы матриксных металлопротеиназ на формирование клинических вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии: автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 2014. – 21 с.

116. Кожевникова С. А. Хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия и нарушения сна: роль антидпрессантов / С. А. Кожевникова, Л. В. Трибунцева, А. В. Будневкий [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – Т. 123, № 19 – С. 166-169.

117. Комиссарова С. М. Прогностическая значимость тканевого допплеровского исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, И. В. Устинова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. - № 3. – С. 18-23.

118. Коненков В. И. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, С. В. Мичурина [и др.] // Сахарный диабет. - 2013. - №2. – С. 11–16.

119. Концевая А. В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 / А. В. Концевая, О. М. Драпкина, Ю. А. Баланова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156-166.

120. Копица Н. П. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией / Н. П. Копица, Н. В. Белая, Н. В. Титаренко // Артериальная гипертензия. – 2008. - Т. 2, № 2. – С. 32-37.

121. Копьева Е. В. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 / К. В. Копьева, Е. В. Гракова, А. Т. Тепляков //

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 94-101.

122. Корнева В. А. Стрессовая кардиомиопатия в структуре пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома / В. А. Корнева, Ф. А. Врыганов, С. С. Сергеева [и др.] // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 48.

123. Корочкина И. Э. Состояние основных типов коллагена при наиболее распространенных ревматических заболеваниях и современная стратегия его диагностики / И. Э. Корочкина, Г. Г. Багирова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2008. - № 1. – С. 124-134.

124. Коррейа Л. Л. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / Л. Л. Коррейа, Т. Ю. Лебедев, О. А. Ефремова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – Т. 147 , № 4. – С.12-17.

125. Косарев М. М. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН / М. М. Косарев, А. Г. Обрезан, А. А. Стрельников // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 3. – С. 177-184.

126. Костенко Е. В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е. В. Костенко, Т. М. Маневич, Н. А. Разумов // Лечебное дело. – 2013. - № 2. – С. 104-116.

127. Коэффициенты смертности по основным классам причин смерти в 2018 году, Росстат. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/ statistics/population/demograph (дата обращения 20.11.2019).

128. Кравцова О. А. Значение активности ренина плазмы для профилирования и оптимизации лечения артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. - 19 с.

129. Крылова Н. С. Фиброз миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатей при МРТ сердца и его взаимосвязь с клинико-демографическими и инструментальными показателями / Н. С. Крылова, Ф. М. Хашиева, Е. А.

Мершина [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 383.

130. Крюков Н. Н. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и альдостерона при изолированном течении артериальной гипертонии и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью / Н. Н. Крюков, И. В. Губарева, Е. Ю. Губарева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С.48.

131. Кузнецов В. А. Влияние динамики маркеров иммунного воспаления, миокадиального фиброза, катехоламинов на выживаемость больных сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии / В. А. Кузнецов, Т. Н. Енина, О. Ю. Нохрина [и др.] // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 25.

132. Кулеш А. А. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта/ А. А. Кулеш, В. В. Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. - №7. - С. 24-28.

133. Кухарчик Г. А. Прогностическая значимость матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в оценке риска развития ремоделирования миокарда у больных, перенесших острый коронарный синдром / Г. А. Кухарчик, Н. Н. Нестерова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2011. – № 4. – С. 67-71.

134. Куценко М. А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М. А. Куценко, А. Г. Чучалин // Российский медицинский журал. – 2014. – № 5. – С. 389.

135. Ларина В. Н. Прогностическое значение индекса производительности миокарда левого желудочка сердца у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, Е. Н. Дергунова [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 11. – С. 37–44.

136. Левин Я. И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы / Я. И. Левин, Г. В. Ковров, М. Г. Полуэктов [и др.] - М.: Медпрактика-М, 2005. - 115 с.

137. Лискова Ю. В. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования / Ю. В. Лискова, М. В. Столбова, А. А. Стадников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 319-319.

138. Лискова Ю. В. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина / Ю. В. Лискова, С. П. Саликова, А. А. Стадников // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 9. - С. 52–56.

139. Лямина Н. П. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией / Н. П. Лямина, Е. В. Котельникова, Э. С. Карпова [и др.] // CardioСоматика. – 2015. - № 3. – С. 27-32.

140. Мазур, Е. С. Сердечно-сосудистое сопряжение и толерантность к физическим нагрузкам у больных первичным гипотиреозом / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Д. В. Килейников [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 38-45.

141. Макаров О. А. Структурно-функциональное ремоделирование комплекса левый желудочек-аорта и его оценка для прогноза исхода после инфаркта миокарда: автореф. дис. … канд. мед. наук. - Пермь, 2012. - 24 с.

142. Мареев В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, В. Ю. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3-40.

143. Маркелова Е. В. Матриксные металлопротеиназы и их связь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук [и др.] / Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. - № 2. – С. 11-22.

144. Масленникова Ю. В. Фатальные исходы у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий (по данным регистра РЕКВАЗА ФП-КУРСК) / Ю. В. Масленникова, В. П. Михин, М. М. Лукьянов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 2-2. – С. 17.

145. Матвеев В. В. Изучение показателей деформационных свойств и данных тканевой допплерографии правого желудочка для выявления дисфункции миокарда у больных с артериальной гипертензией / В. В. Матвеев, Л. М. Кузнецова, В. И. Подзолков [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 63.

146. Махамат Й. К. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа / Й. К. Махамат, Д. А. Медведев, В. П. Ефимова [и др.] // Трудный пациент. – Т.15, № 4-5. – С. 12-17.

147. Медведева Е. А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е. А. Медведева // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 2 (101). – С. 83-86.

148. Медведева Е.А. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности / Е. А. Медведева, Е. А. Суркова, Л. В. Лимарева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 136.

149. Медведева Т. А. Особенности циркадных колебаний артериального давления у больных подагрой, ассоциированных с артериальной гипертензией и начальными признаками хронической болезни почек / Т. А. Медведева, Н. Н. Кушнаренко, М. Ю. Мишко // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 56-57.

150. Медведенко И. В. Жесткость сосудистой стенки в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС / И. В. Медведенко // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1.– С. 57.

151. Межонов Е. М. Прогностическое значение изменений NT-proBNP под влиянием патогенетической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. М. Межонов, С. В. Шалаев // Терапевтический архив. - 2012. – Т. 84, № 9. – С. 71-75.

152. Мелатонин: перспективы применения в клинике / Под ред. С. И. Рапопорта. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 176 с.

153. Мирхамидова С. М. Особенности распространенности сердечно-сосудистых заболеваний / С. М. Мирхамидова, Н. Б. Ботирова, С. А. Камбарова // Молодой ученый. – 2016. – № 21. – С. 73-76.

154. Михайлов Г. В. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции / Г. В. Михайлов, Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Сердечная Недостаточность. – 2012. – Т.13, № 2. – С. 111-117.

155. Михайлова З. Д. Влияние бисопролола и верапамила, препаратов с антигипертензивным и ритмурежающим действием, на жесткость артерий, показатели периферического и центрального давления, качество жизни пациентов с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. - 24 с.

156. Михайлова З. Д. Возможности и перспективы применения мелатонина при ишемической болезни сердца (обзор литературы) / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова // Архив внутренней медицины. – 2014. – Т. 15, № 1. - С. 55-58.

157. Михайлова З. Д. Связь вариабельности ритма сердца и уровней интерлейкинов, nt-probnp, липокалина, мелатонина у больных острым коронарным синдромом / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова, Э. Т. Манюкова // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 59.

158. Михеева О. О. Молекулярные маркеры диагностики сердечной недостаточности / О. О. Михеева, С. П. Домогатский, Е. Е. Ефремов // Кардиологический вестник. – 2018. – Т.13, № 4. – С. 62-67.

159. Моисеев В. С. Кардиомиопатии и миокардиты / В. С. Моисеев, Г. К. Киякбаев. – М.: ГЭОТАР, 2012. – 352 с.

160. Москалѐв А. В. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология / А. В. Москалѐв, А. С. Рудой, А. В. Апчел [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2. – С. 206-212.

161. Москаленко М. И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М. И.

Москаленко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 53-69.

162. Мурашев И. С. Иммуногистохимическая оценка процесса формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / И.С. Мурашов, А. М. Волков, Е. Э. Кливер [и др.] // Вестник судебной медицины. - 2017. - № 2. - С. 36-40.

163. Мухаммедали П. К. Возможности современной ЭхоКГ в исследовании морфо-функционального состояния миокарда и диагностике миокардиального фиброза левого желудочка у молодых пациентов с артериальной гипертонией: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 16 с.

164. Наумова Л. А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л. А.Наумова, О. Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 5. - С.105.

165. Невзорова В. А. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких / В. А. Невзорова, Т. В. Тилик, Е. А. Гилифанов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 9-13.

166. Невзорова В. А. Содержание свободной металлопротеиназы ММР-9 и комплекса ММР-9/TIMP-1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / В. А. Невзорова, Т. В. Тилик, Е. А. Гилифанов [и др.] // Пульмонология. - 2011. - № 2. - С. 75-80.

167. Нестерова Н. Н. Дисбаланс в системе «матриксные металлопротеиназ – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ» и характер течения постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Н. Н. Нестерова, Г. А. Кухарчик, Л. Б. Сичинава [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 420-424.

168. Нечитайло Ю. Н. Качество сна и его особенности у школьников / Ю. Н. Нечитайло, Н. И. Ковтюк // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 49-55.

169. Николаева О. А. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / О. А. Николаева, И. В. Жиров, Т. М. Ускач [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2015. - Т. 10, № 4. – С. 12-18.

170. Нургазизова А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А. К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 2. – С 292-296.

171. Овчинников А. Г. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение / А. Г. Овчинников, М. В. Ожерельева, Ф. Т. Агеев// Неотложная кардиология. – 2015. - № 4. – С. 11-26.

172. Оганов Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5-66.

173. Оганов Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56.

174. Осипова О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 219, № 22. – С. 18-25.

175. Осовская Н. Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению / Н. Ю. Осовская // Новости медицины и фармации. – 2011. - № 359. – С. 16-19.

176. Оттева Э. Н. Артериальная ригидность - маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Э. Н. Оттева, Е. В. Клинкова, О. Г. Гарбузова // Клиническая медицина. - 2012. - Т. 90, № 1. - С. 4-12.

177. Панченко Е. А. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ-2 и 9 у пациентов при инфаркте миокарда и метаболическом синдроме / Е. А. Панченко,

В. А. Невзорова, П. С. Белов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 1. – С. 1968-1970.

178. Перуцкий Д. Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Д. Н. Перуцкий, Т. И. Макеева, С. Л. Константинов // Научные ведомости Белгородского государственного университиета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. - № 10. – С. 51-59.

179. Печерина Т. Б. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т. Б. Печерина, О. В. Груздева, В. В. Кашталап [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 18-24.

180. Печерина Т. Б. Связь биологических маркеров с показателями ремоделирования миокарда в периоде госпитализации у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с сохраненной систолической функцией левого желудочка / Т. Б. Печерина, В. В. Кашталап, О. В. Груздева [и др.] // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 46.

181. Подпалов В. В. NT-proBNP как предиктор результатов хирургического лечения пациентов с аортальным стенозом / В. В. Подпалов, С. А. Курганович, С. В. Спиридонов [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1.– С.78.

182. Подпрятова Т. В. Оценка степени интерстициального миокардиального фиброза у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Т. В. Подпрятова // 7-я Международная науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. –С. 58–61.

183. Полунина О. С. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечнососудистой патологии и ремоделирования миокарда / О. С. Полунина, А. И. Аксенов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 42-57

184. Полуэктов М. Г. Расстройства сна и их лечение / М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - № 9. – С. 70-75.

185. Поляков В. П. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца/ В. П. Поляков, Е. Н. Николаевский, А. Г. Пичко. – Самара, 2010. – 355 с.

186. Поляков В. П. Хирургическое лечение больных ишемической кардиомиопатией / В. П. Поляков, Д. В. Кузнецов, А. П. Семагин, С. М. Хохлунов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005, - Т. 4, № 6. – С. 11-17.

187. Попандопуло А. Г. Бесклеточный экстрацеллюлярный матрикс как основа тканеинженерного трансплантата сердечного клапана / А. Г. Попандопуло, М. В. Петрова // Клеточная и органная трансплантология. - 2013. - Т. 1, № 1. - С. 48-51.

188. Потеряева О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний / О. Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири. – 2010. - № 5. – С. 52-58.

189. Потешкина Н. Г. Кардиореспираторный континуум: общие патогенетические аспекты / Н. Г. Потешкина, А. А. Трошина, С. К. Аджигайтканова // Клиническая медицина. - 2017. - Т. 95, № 10. - С. 875-880.

190. Провоторов, В. М. Исследование распространённости ИБС у больных ХОБЛ / В. М. Провоторов, И. В. Гречушкина, В. И. Гречкин [и др.] // Молодой ученый. - 2011. -. Т. 2, №12. - С. 168-171.

191. Прокудина Е. С. Роль гуморальных факторов в дистанстном прекондиционировании сердца / Е. С. Прокудина, Л. Н. Маслов, С. Ю. Цибульников [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Мечникова. – 2019. – Т. 105, №4. – С. 416-436.

192. Протасов В. Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / В. Н. Протасов, О. Ю. Нарусов, А. А. Скворцов [и др.] // Кардиология. - 2019. – Т. 59, № 1 S. – С. 53-64.

193. Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека / В. П. Пузырев // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 491-502.

194. Пулин А. А. Значение натрийуретических пептидов в оценке водно-солевого обмена при хронической болезни почек / А. А. Пулин, Т. Ю. Кустова, В. В. Фомин [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. – Т. 86, № 1. - С. 95-102.

195. Путилов А. А. «Совы», «жаворонки» и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер / А. А. Путилов – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2003. – 608 с.

196. Путятина А. Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) / А. Н. Путятина, Л. Б. Ким // Вестник САФУ. Серия «Медико-биологические науки». – 2016. - № 4. – С. 54-66.

197. Путятина А. Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 2) / А. Н. Путятина, Л. Б. Ким // Журнал медико-биологических исследований. – 2017. - Т. 5, № 1. – С. 78-89.

198. Пушникова Е. Ю. Миокардиально-артериальная жесткость – важная детерминанта изменения мозгового натрийуретического пептида / Е. Ю. Пушникова, А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова // Кардиология на перекрестке наук: мат-лы конгр. - Тюмень, 2014. – С. 170–171.

199. Разин В. А. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев, Е. В. Мовчан // Терапевт. – 2012. – № 3. – С. 4–8.

200. Разин В. А. Тканевой ингибитор матриксной металлопротеазы-1 у пациентов с артериальной гипертензией, маркер миокардиального фиброза / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев // Научно-практическая конф. «Кардионеврология – 2011». – Самара, 2011. – С. 33.

201. Рацина Е. В. Динамика биомаркеров синтеза и деградации коллагена при остром трансмуральном переднем инфаркте миокарда, осложненном аневризмой / Е. В. Рацина, А. В. Говорин, Н. А. Соколова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. - № 7. – С. 23-26.

202. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

203. Рогова Л. Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86-89.

204. Рогозин О. Н. Клинические аспекты хрономедицины / О. Н. Рогозин, М. В. Бочкарев. - Ханты-Мансийск, 2011. - 170 с.

205. Рукша Т. Г. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний / Т. Г. Рукша, М. Б. Аксененко, Г. М. Климина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - № 6. – С. 32-39.

206. Рыбакова М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. - М.: Видар, 2008. - 512с.

207. Савич В. В. Показатель среднего гемодинамического давления в оценке интерстициального фиброза миокарда у женщин пожилого возраста с артериальной гипертонией и разными типами ремоделирования желудочка / В. В. Савич, О. А. Алевохина // Международный студенческий научный вестник. – 2017. - № 4, часть 9. – С. 46-50.

208. Сафарова А. Ф. Оптимизация диагностики артериальной гипертонии и выявления субклинического поражения органов-мишений в молодом возрасте: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2012. – 30 с.

209. Симоненко В. Б. Соединительнотканные дисплазии (наследственные коллагенопатии) / В. Б. Симоненко, П. А. Дулин, Д. Н. Панфилов [и др.] // Клиническая медицина. - 2006. - № 6. – С. 62-68.

210. Скворцов А. А. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты / А. А. Скворцов, Д. Е. Кошкина, О. Ю. Нарусов [и др.] // Кардиология. - 2016. – Т. 56, № 7. – С. 25–38.

211. Слатова Л. Н. Динамика содержания противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и проведением первичного чрезкожного коронарного вмешательства / Л. Н. Слатова, Е. Я. Бойцова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 447-448.

212. Статистические сборники заболеваемости по РФ. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy (дата обращения 20.11.2019).

213. Сторожаков Г. И. Кардиомиопатии: эволюция взглядов на проблему / Г. И. Сторожаков // Лечебное дело. – 2009. - № 1. – С. 3-12.

214. Строкольская И. Л. Совершенствование профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи / И. Л. Строкольская, Т. П. Жиляева, С. А. Макаров [и др.] // XI конгресса терапевтов: мат-лы конг. – Москва, 2016. – С. 139.

215. Танана О. С. Современные лабораторные маркеры диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при остром коронарном синдроме / О. С. Танана, И. А. Сукманова // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 17-25.

216. Тарасов А. А. Содержание суммарных аутоантител к коллагену как предиктор развития острого коронарного синдрома при бессимптомном атеросклерозе / А. А. Тарасов, А. Р. Бабаева, Е. А. Резникова [и др.] // VIII конгресс «Вопросы неотложной кардиологии 2015»: мат-лы конг. – М., 2015.– С. 32-33.

217. Тепляков А. Т. Влияние полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на риск развития ишемического ремоделирования миокарда, апоптоз и течение хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 3. – С. 111-116.

218. Тепляков А. Т. Клиническое значение артериальной жесткости и повышенной экспрессии тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 при манифестации ХСН / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова // Кардиология на перекрестке наук: мат-лы конгр. – Тюмень, 2014. – С. 19–20.

219. Тепляков А. Т. Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у

пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 42-48.

220. Тепляков А. Т. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ–1 как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при ХСН / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 28–34.

221. Терегулов Ю. Э. Ремоделирование левого желудочка: геометрические и электрокардиографические сопоставления / Ю. Э. Терегулов, Е. Т. Терегулова, С. Д. Маянская [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – Т. 79, № 3. – С.149-154.

222. Терещенко С. Н. Новые перспективы в терапии сердечной недостаточности: мишень – система деградации натрийретических пептидов / С. Н. Терещенко, Н. А. Джаиани // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 10. - С. 72-77.

223. Ткаченко С. Б. Тканевое допплеровское исследование миокарда / С. Б. Ткаченко, Н. Ф. Берестень. – М.: Реал Тайм, 2006. – 176 с.

224. Туев А. В. Роль сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена, структурно-функциональных параметров сердца в прогнозировании фибрилляции предсердий у пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков / А. В. Туев, Л. М. Василец, О. В. Хлынова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 28-34.

225. Турна А .А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания. / А А. Турна, Р. Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 532-538.

226. Усманова З. А. Сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-9 и его тканевого ингибитора-1 в зависимости от степени каротидного стеноза / З. А. Усманова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 346.

227. Фадеенко Г. Д. Особенности нарушений сна и депрессивные расстройства у пациентов с изолированной ГЭРБ и в сочетании с ишемической болезнью сердца / Г. Д. Фадеенко, Е. В. Измайлова, Е. О. Крахмалова // ScienceRise. - 2015. – Т.15, №10/3. - С. 145–153.

228. Федотова И. Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И. Н. Федотова, А. А. Белопольский, Н. В. Стуров // Трудный пациент. - 2013. - № 7. – С. 32-36.

229. Фетисова Н. В. Содержание матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в крови больных острым инфарктом миокарда при различных типах раннего ремоделирования левого желудочка / Н. В. Фетисова, Н. А. Соколова, А. В. Говорин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. - № 2. – С. 5-9.

230. Фишер А. М. Хронобиологические аспекты функционального состояния дыхательной системы у здоровых лиц в зависимости от типы суточного ритма вегетативного тонуса / А. М. Фишер, В. А. Яковлев, И. Г. Куренкова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 45, № 1. - С. 35-39.

231. Фишер А. М. Хронобиология дыхательной системы и типы суточного ритма вегетативного тонуса у больных внебольничной пневмонией / А. М. Фишер, В. А. Яковлев, И. Г. Куренкова [и др.] // XI конгресса терапевтов: мат-лы конг. – М., 2016. - С. 153-154.

232. Фомина Н. В. Годовые биологические ритмы показателей смертности, характера течения острых и хронических форм ишемической болезни сердца и эффективности лечения: дис. ... д-ра мед. наук. – Кемерово, 2008. – 240 с.

233. Фролов А. Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных ХОБЛ и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2012. – 28 с.

234. Хирманов В. Н. Натрийуретические пептиды – семейство регуляторов системы кровообращения / В. П. Хирманов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2017. - Т. 10, № 1-2. - С. 3-25.

235. Ховаева Я. Б. Пат. 2482494Рос. Федерация, МПКG01N33/53. Способ прогнозирования постинфарктной дилатации левого желудочка / Я. Б. Ховаева, О. А. Макаров, Е. Н. Бурдина [и др.]; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.

Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. - 2012125429/15; заявл. 19.06.2012; опубл. 20.05.2013. Бюл. «Изобретения. Полезные модели» № 14.

236. Хронобиология и хрономедицина: Монография / Под ред. С. М. Чибичова, С. И. Рапопорта, Л. М. Благонравова – Москва: Издательство РУДН, 2018 – 828 с.

237. Цеймах И. Я. Роль протеиназно-ингибиторного дисбаланса в пато-генезе системного воспаления и активации сосудисто-гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / И. Я. Цеймах, Ю. В. Кореновский, Г. И. Костюченко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013 – Т. 28, № 1. – С.54-60.

238. Цибульская Н. Ю. Клинико-гемодинамическая характеристика больных с гипертонической болезнью с различными суточными биоритмами / Н. Ю. Цибульская, Л. С. Поликарпов, М. М. Петрова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - Т. 27, № 3. - С. 60-64.

239. Чепурная А. Н. Актуальные аспекты и место нарушений иммунитета в патогенезе дилатационной и ишемической кардиомиопатий / А. Н. Чепурная, В. И. Никуличева, Г. Ш. Сафуанова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 3. – С. 58-64.

240. Чернова С. И. Клиническое и патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и антител к коллагену при хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Волгоград, 2010. - 47 с.

241. Чучалин А. Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / А. Г. Чучалин, М. А. Куценко // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 389-392.

242. Шкорик Е. В. Оценка роли трансформирующего фактора роста-β1 в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / Е. В. Шкорик, Е. В. Маркелова, А. А. Силаев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 3-7. – С. 604-609.

243. Эдлунг М. Время – деньги / М. Эдлунг. - М.: Изд-во ЭКСМО, 2004. - 352 с.

244. Яковлев В. М. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и надклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца / В. М. Яковлев, А.И. Мартынов, А. В. Ягода. - Ставрополь: СтГМУ, 2014. - 215 с

245. Якушин С. С. Непрямые экономические потери от сердечно-сосудистых заболеваний в одном из типичных регионов России / С. С. Якушин, Е. В. Филиппов // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 114-115.

246. Яровова Е. С. Влияние иммунного воспаления на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Е. С. Яровова, А. А. Кастанаян, И. В. Иванов // Современные вопросы науки и образования. – 2012. - № 4. – С. 1-5.

247. Abboud R. T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema / R.T. Abboud, S. Vimalanathan // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2008. – Vol. 12, №. 4. - P. 361–367.

248. Adamczyk-Sowa M. Melatonin Acts as Antioxidant and Improves Sleep in MS Patients / M. Adamczyk-Sowa, K. Pierzchala, P. Sowa [et al.] // Neurochemical research. – 2014. – Vol. 39, № 8. – P. 1585 – 1593.

249. Akhmetov R. Ventricular-arterial coupling is associated with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and reduces ejection fraction / R. Akhmetov, S. Villevalde, A. Safarova [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 1, № 15. – P.323.

250. Andrade J. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation relationship among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev [et al.] // Circ Res. - 2014. - Vol. 9, № 114. - P. 1453–1468.

251. Antonini–Canterini F. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view / F. Antonini-Canterini, S. Carerj, V. DiBello [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 36–43.

252. Arendt J. Immunoassay of 6–hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol / J. Arendt, C. Bojkowski, C. Franey // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1985. - № 60. –P. 1166–1173.

253. Balta S. Active matrix metalloproteinase-9 is associated with clinical in-stent restenosis/ S. Balta, S. Demirkol, T. Celik [et. al.] // Cardiology. – 2013. – Vol. 7, № 125(2). - P. 86.

254. Barasch E. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study/ E. Barasch, J. S. Gottdiener, G. Aurigemma [et. al.] // Circ. Heart Fail. - 2009. – Vol.10, № 2 (4). - P.303.

255. Bautista-Lopez N. L. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as diagnostic tools in Chagas cardiomyopathy / N.L. Bautista-Lopez, R. Schulz // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 177, № 1. - P. 46-47.

256. Benjamin E. J. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, S. S. Virani, C. W. Callaway [et. al.] // Circulation. – 2018. – T. 137, № 12. – P. 67-492.

257. Besli F. Relationship Between Tei Index and PEP-Derived Myocardial Performance Index in Sinus Rhythm / F. Besli, C. Basar, I. Ekinozu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, № 29. – P. 1112.

258. Bhardwaj A. Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study / A. Bhardwaj, S. U. Rehman, A. A. Mohammed // Am. Heart J. - 2012. - Vol. 164, № 5 - P. 793–799.

259. Bhatt A. S. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction / A. S. Bhatt, A.P. Ambrosy, E.J. Velazquez // Curr Cardiol Rep. – 2017. - № 19. – P. 71.

260. Bogomaz A. V. Ventricular-arterial uncoupling may be an early sing of cardiovascular remodeling in hypertensive men / A. V. Bogomaz, Y. V. Kotovskaya, Z. D. Kobalava // European Journal of Heart Failure. - 2016. – Vol. 18. – P. 326.

261. Bombardini T. Endsystolic elastance and ventricular–arterial coupling reserve predict cardiac events in patients with negative stress echocardiography / T.

Bombardini, M.F. Costantino, R. Sicari [et al.] // Biomed Res. Int. - 2013. - № 80. - P. 235194.

262. Butun I. The effects of different doses of melatonin on lipid peroxidation in diet-induced hypercholesterolemic rats / I. Butun, H. Ekmekci, O. Ciftci [et al.] // Bratisl Lek Listy. – 2013. – Vol. 114, № 3. – P. 129-132.

263. Calvo J. R. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review / J. R. Calvo, C. Gonzales-Yanes, M. D. Maldonado // Journal of Pineal research. – 2013. – Vol. 55, № 2. – P. 103 – 120.

264. Cameron J. D. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice / J. D. Cameron, R. Asmar, H. Struijker-Boudier [et al.] // Journal of Vascular Health and Risk Management. - 2013. - Vol. 9. - P. 255–264.

265. Carolyn S. P. Lam Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency/ S. P. Lam Carolyn, M. Shah Amil, A. Borlaug Barry [et al.] // Eur. Heart J. - 2013. – Vol. 9, №34. – P. 676-683.

266. Casals G. Factors Involved in Extracellular Matrix Turnover in Human Derived Cardiomyocytes Cell / G. Casals, G. Fernández-Varo, P. Melgar Lesmes [et. al.] // Physiol. Biochem. – 2013. - Vol. 32. - P. 1125-1136.

267. Cerisano G. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor after reperfused ST-elevation myocardial infarction treated with doxycycline. Insights from the TIPTOP trial / G. Cerisano, P. Buonamici, A. M. Gori [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015. - № 197. – P. 147-153.

268. Chantler P. D. Arterial-ventricular coupling with aging and disease / P. D. Chantler, E. G. Lakatta // Front Physiol. - 2012. - № 3. – P. 90.

269. Chantler P. D. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise / P. D. Chantler, E. G. Lakatta, S. S. Najjar // J. Appl. Physiol. — 2008. — Vol. 105, № 4. — P. 1342–1351.

270. Chirinos J. A. Ventricular–arterial coupling: invasive and noninvasive assessment / J. A. Chirinos // Artery Res. - 2013. - № 7. - P. 2–14.

271. Ciulla M. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: Endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization /M. Ciulla, R.

Paliotti, D. B. Hess [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. - 1997. – Vol. 10, № 6. - P. 1-11.

272. Claustrat B. Melatonin: Physiological effects in humans / B. Claustrat, J. Leston // Neurochirurgie. – 2015. – Vol. 61, № 2-3. – P. 77 – 84.

273. Cooper L. T. The Role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / L. T. Cooper, K. L. Baughman, A. M. Feldman [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2007. – Vol. 28, № 24. – P. 3076-3093.

274. Daneshvar D. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques / D. Daneshvar, J. Wei, K. Tolstrup, L. E. J. Thomson [et al.] // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 160, № 3. – P. 394-404.

275. De Tombe P. P. Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading / P. P. De Tombe, S. Jones, D. Burkhoff [et al.] // American Journal of Physiology. - 1993. - Vol. 264, № 6, Pt. 2. — P. 1817-1824.

276. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity / J. Domagala-Kulawik // J. Physiol. Pharmacol. - 2008. - Vol. 59, № 6. - P. 19–34.

277. Du Bois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. / D. Du Bois, E. Du Bois // Nutrition. - 1989. - Vol. 5, № 5. – P. 303-311.

278. Elliott P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini [et al.] // Eur. Heart. J. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 270-276.

279. Eschalier R. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study) / R. Eschalier, M. Fertin, R. Fay [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 4232.

280. Felker G. M. A Standardized Definition of Ischemic Cardiomypathy for use in Clinical Research / G. M. Felker, L. K. Shaw, Ch. M. O Connor // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002.–Vol. 39. – P. 210–218.

281. Flevari P. Serum markers of deranged myocardial collagen turnover: their relation to malignant ventricular arrhythmias in cardioverter-defibrillator recipients with heart failure / P. Flevari, G. Theodorakis, D. Leftheriotis [et. al.] // Am. Heart J. - 2012. – Vol. 7, № 164 (4). - P. 530.

282. Fu M. Is cardiomyopathy an autoimmune disease? / M. Fu, S. Matsui // Keio J. Med. – 2002. – Vol. 4. – P.208-212.

283. Fumitaka K. Transforming growth factor-β function blocking pre-vents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats / Kuwahara Fumitaka , Kai Hisashi, Tokuda Keisuke // Circulation. - 2002. - Vol. 106, № 1. - P. 130-138.

284. Funke-Kaiser A. Predictive value ofmidregional pro-adrenomedullin compared to natriuretic peptides for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort / A. Funke-Kaiser, A. S. Havulinna, T. Zeller [et al.] // Ann. Med. – 2014. - № 46. - P. 155-162.

285. Gan L. Association between serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and characteristics of coronary atherosclerotic plaque detected by coronary computed tomography angiography / L. Gan, C. Feng, S. Tian [et al.] // Exp. Ther. Med. - 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 667–675.

286. Gandi A. V. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep /A. V. Gandi, E. A. Mosser, G. Oikonomou [et al.] // Neuron. – 2015. - № 85. – P. 1193–1199.

287. Glazer N. L. Transforminggrowthfactor beta-1andincidenceof heart failure inolder adults: the Cardiovascular Health Study / N. L. Glazer, E. M. Macy, T. Lumley [et al] // Citokine. – 2011. –Vol. 219, № 2. – P. 417–424.

288. Goncharov I. Ventricular-arterial coupling and arterial stiffness in patients with amyloidosis / I. Goncharov, V. Rameev, R. Akhmetov [et al] // European Journal of Heart Failure. — 2013. — Vol. 1, № 15. — P. 323.

289. Gong H. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and reserved left ventricular systolic function / H. Gong, X. Wang, Y. Ling, [at al.] // Exp. Ther. Med. – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 1506–1512.

290. Guarracino F. Ventricular-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states / F. Guarracino, R. Baldassarri, M. R. Pinsky // Critical Care. - 2013. - № 17. – P. 213-220.

291. Hardeland R. Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus-Consequences to Melatonin Dysfunction / R. Hardeland // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, № 3. - P. 5817-5841.

292. Hashemi N. Feasibility of myocardial performance index for evaluation of left ventricular function during dobutamine stress echocardiography before and after coronary artery bypass grafting / N. Hashemi, B. A. Samad, A. Hedman [et al.] // Echocardiography. - 2014. - Vol. 31, № 8. - P. 989–995.

293. Hongao Z. Contents lists available at Science Direct. Development and characterization of a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by side stream cigarette smoke / Z. Hongao, L. Yuening, H. Tian [et al.] // Toxicology Letters. - 2009. - № 189. - P. 225–234.

294. Horne J. Self-Assessment Questionnaire to Deter-mine Morningness-Eveningness in Human Circadian Rhythms/ J. Horne, O. A. Ostberg // International J. of Chronobiology. – 1976 . – Vol. 4, № 2. – P. 97-110.

295. Kaplan S. Evaluation of the relationship between epicardial adipose tissue and myocardial performance (Tei) index / S. Kaplan, M. Ozturk, G. Kırıs [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 15, № 7 (6). – P. 1598–1602.

296. Kataoka Y. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction / Y. Kataoka, S. Miyazaki, S. Yasuda [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2010. - Vol. 56, № 4.-P. 413-419.

297. Keren A. Usefulness of predischarge echocardiographic criteria in predicting complications following acute myocardial infarction / A. Keren, S. Gottlieb, Y. Arbov [et al.] // Cardiology. – 1986. – Vol. 73, № 3. – P. 139-146.

298. Kimmenade van R. R. Emerging biomarkers in heart failure / R. R. van Kimmenade, Jr. Januzzi // Clin. Chem. – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 127–138.

299. Kirsch, B. Electron microscopy of the atrium of the heart / B. Kirsch // Exp. Med. Surg. - 1956. - Vol. 14. - P. 99–111.

300. Koegelenberg A. S. IGF-1 and NT-proBNP in a black and white population: the SABPA Study / A. S. Koegelenberg, W. Smith, A. E. Schutte // Eur. J. Clin. Invest. - 2016. – Vol. 46, № 9. – P. 795–803.

301. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure / K. Komamura // Cardiol. Res. Pract. – 2013. – URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artic les/PMC3891535/ (дата обращения 20.11.2019).

302. Ky B. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure / B. Ky, B. French, A. May Khan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2013. - № 62. – P. 1165–1172.

303. Lam C. S. P. Effect of antihypertensive therapy on ventricular–arterial mechanics, coupling, and efficiency / C. S. P. Lam, A. M. Shah, B. A. Borlaug [et al.] // Eur. Heart J. - 2013. - № 34. – P. 676–683.

304. Leto L. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP / L. Leto, M. Testa, M. Feola / Minerva Cardioangiol. – 2016. – Vol. 64, № 2. – P.157–164.

305. Lijnen P. J. Serum collagen markers and heart failure / P. J. Lijnen, T. Maharani, N. Finahari [et. al.] // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2012. – Vol. 5, № 12 (1). - P. 51.

306. Lin G-J. Modulation by Melatonin of the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Diseases / G-J. Lin, S-H. Huang, S-J. Chen [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 11742–11766.

307. Lu W. W. Cardiovascular effects and pathophysiological significance of adrenomedullin family peptides / W. W. Lu, Y. F. Qi // Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. – 2013. - Vol.44, № 3. - P.177-182.

308. Mada R. Tissue Doppler, Strain and Strain Rate in ischemic heart disease «How I do it». / R. Mada // Cardiovascular Ultrasound. – 2014. – URL: https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-38.

309. Maeder M. T. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) / M. T. Maeder , P. Rickenbacher, H. Rickli [et al.] // Eur. J. Heart Fail. - 2013. - Vol. 15, № 10. - P. 1148–1156.

310. Maron B. J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B. J. Maron., J. A. Towbin, G. Thiene [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 14. – P. 1807-1816.

311. Mewton N. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance / N. Mewton, C. Y. Liu, P. Croisille [et al.] // Journal of the American College of Cardiology - 2011. - Vol. 57, № 8. - P. 891-903.

312. Moertl D. Cost-utility analysis of NT-proBNP-guided multidisciplinary care in chronic heart failure / D. Moertl, S. Steiner, D. Coyle [et al.] // Int. J. Technol. Assess. Health. Care. - 2013. - Vol. 29. - P. 3–11.

313. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // Circulation. - 2015. - № 131. - P. 29–322.

314. Mukherjee R. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion/ R. Mukherjee, J. G. Akar, J. M. Wharton [et al.] // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2013. - Vol. 4, № 6. – P. 528–535.

315. Mullerova H. Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review / H. Mullerova, A. Agusti, S. Erqou [et al.] // Chest. – 2013. – № 144. – P. 1163-1178.

316. Murgo J. P. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms / J. P. Murgo, N. Westerhof, J. P. Giolma [et al.] // Circulation. — 1980. — Vol. 62, № 1. — P. 105–116.

317. Nishikimi T. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application / T. Nishikimi T., K. Kuwahara, Y. Nakagawa [et al.] // Curr Protein Pept Sci. – 2013. - Vol. 14, №4. – P. 256-267.

318. Odermatt J. Pro-Adrenomedullin predicts 10-year all-cause mortality in community-dwelling patients: a prospective cohort study / J. Odermatt, M. Meili, L. Hersberger // BMC Cardiovasc Disord. – 2017. - Vol. 17 (1), № 4. – P.178.

319. Oikonomidi S. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S. Oikonomidi, K. Kostikas, I. Tsilioni [et al.] // Cur. Med. Chem. - 2009. - Vol. 16, № 10. - P. 1214–1228.

320. Paul M. A. Sleep and the endogenous melatonin rhythm of high artic residents during summer and winter / M. A. Paul, R. J. Love, A. Hawton [et al.] // Physiol. Behav. – 2015. - № 141. – P. 199–206.

321. Pedrinelli R. Hypertension and stable coronary artery disease / R. Pedrinelli, P. Ballo, C. Fiorentini [et al.] // J. Cardiovasc. Med. - 2013. - № 14. – P. 545–552.

322. Pilatis N. D. The Role of BNP and CRP in Predicting the Development of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Surgery / N. D. Pilatis, Z. A. Anyfantakis, K. Spiliopoulos [et al.] // ISRN Cardiol. – 2013. - № 25. – P. 235018.

323. Porter K. E. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling / K. E. Porter, N. A. Turner // Pharmacol. Ther. – 2009. - № 123. - P. 255-278.

324. Rabe Klaus F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / Klaus F. Rabe, John R. Hurst, Samy Suissa // European Respiratory Review. – 2018. - № 27. – P. 180057.

325. Rider O. J. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity / O. J.Rider, S. E. Petersen, J. M. Francis [et al.] // Heart. — 2011. — Vol. 97, № 3. — P. 203–208.

326. Rohde L. E. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice / L. E. Rohde, A. Ducharme, L. H. Arroyo // Circulat.— 1999.— Vol. 99.— P. 3063–3070.

327. Saba P. S. Ventricular-vascular coupling in hypertension: methodological considerations and clinical implications / P. S. Saba, M. Cameli, G. Casalnuovo [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). - 2014. – Vol. 11, № 15. – P. 773-787.

328. Sanders van Wijk S. Cost-effectiveness of N-terminal Pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure) / S. Sanders van Wijk, ADI van Asselt, H. Rickli [et al.] // JACC Heart Fail. - 2013. - № 1. - P. 64–71.

329. Savarese G. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials / G. Savarese, B. Trimarco, S. Dellegrottaglie, M. Prastaro [et al.] // PLoS ONE. - 2014. - Vol. 9, № 4. - P. 582–587.

330. Sehirli A. O. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats / A.O. Sehirli, D. Koyun, S.Tetik [et al.] // J. Pineal Res. - 2013. - Vol. 55. - P. 138–148.

331. Shirani J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure/ J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 1502.

332. Sinner M. F. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies / M. F. Sinner, K. A. Stepas, C. B. Moser [et al.] // Europace. - 2014. - 10, № 16. - P. 1426–1433.

333. Sonmez O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Sonmez, F. U. Ertem, M. A. Vatankulu [et al.] // Med. Sci. Monit. - 2014. - № 20. – P. 463–470.

334. Sunagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle / K. Sunagawa, W. L. Maughan, D. Burkhoff [et al.] // Am. J. Physio. – 1983. - № 245. – P. 773–780.

335. Tanindi A. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease / A. Tanindi, A. Sahinarslan, S. Elbeg [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. – 2011. – Vol. 6, № 5. - P.110.

336. Troughton R. Natriuretic peptide-guided heart failure Management / R. Troughton, G. M. Felker, J. L. Januzzi // European Heart Journal. - 2014. - Vol. 35. - P. 16–24.

337. Veldhuisen van D. J. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / D. J. van Veldhuisen, G. C. Linssen, T. Jaarsma [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, № 14. – P. 1498–1506.

338. Wu V. Evaluation of diastolic function by three-dimensional volume tracking of the mitral annulus with cardiovascular magnetic resonance: comparison with tissue Doppler imaging / V. Wu, J. Y. Chyou, S. Chung [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2014. – URL: https://doi.org/10.1186/s12968-014-0071-3 (дата обращения: 20.11.2019).

339. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. – 2008. - № 214. - P.199–210.

340. Yanagawa B. Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease / B. Yanagawa, N. Nagaya // Amino Acids. – 2007. - Vol. 32, № 1. – P. 157-164.

341. Yandle T. G. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues / T. G. Yandle, A. M. Richards // Clin. Chim. Acta. – 2015. - Vol. 448.- P. 195–205.

Приложение 1

Опросник

1. Вы чувствуете себя прекрасно. В какое время вы вставали бы, если бы исключительно от вас зависело, как спланировать свой день?

5.00-6.30 (5)

6.30-7.45 (4)

7.45-9.45 (3)

9.45-11.00 (2)

11.0-12.00 (1)

2. Чувствуя себя прекрасно, в какое время вы бы легли спать, если бы это зависело исключительно от вас?

20.00-21.00 (5)

21.00-22.15 (4)

22.15-00.30 (3)

00.30-1.45 (2)

1.45-03.00 (1)

3. Если вы должны встать в определенное время, насколько вы можете обойтись без будильника?

Могу полностью обойтись (4)

Почти могу обойтись (3)

Обойтись довольно трудно (2)

Совсем не могу обойтись (1)

4. При одинаковых окружающих условиях насколько вам легко вставать утром?

С большим трудом (1)

Не очень легко (2)

Довольно легко (3)

Очень легко (4)

5. Насколько бодрым вы себя чувствуете в первые полчаса после пробуждения утром?

Никакой бодрости (1)

Небольшая бодрость (2)

Довольно бодрым (3)

Очень бодрым (4)

6. Какой у вас аппетит в первые полчаса после пробуждения утром?

Очень плохой (1)

Довольно плохой (2)

Довольно хороший (3)

Очень хороший (4)

7. Насколько усталым вы чувствуете себя в первые полчаса после пробуждения утром?

Очень усталым (1)

Довольно усталым (2)

Довольно отдохнувшим (3)

Очень отдохнувшим (4)

8. Когда у вас нет дел на следующий день, во сколько вы ложитесь спать по сравнению с вашим обычным временем?

Редко или никогда позже (4)

Меньше чем на час позже (3)

На один-два часа позже (2)

Больше чем на два часа позже (1)

9. Вы решили заняться физкультурой. Друг предлагает заниматься по часу два раза в неделю, и самое удобное время для него между 7.00 и 8.00 часами. При условии, что вы прекрасно себя чувствуете, какая у вас была бы спортивная форма?

Хорошая (4)

Неплохая (3)

Было бы нелегко (2)

Было бы очень трудно (1)

10. В какое время вечером вы чувствуете себя усталым и поэтому хотите спать?

20.00-21.00 (5)

21.00-22.15 (4)

22.15-00.45 (3)

00.45-02.00 (2)

02.00-03.00 (1)

11. Вы хотите иметь ясную голову перед экзаменом, который, как вы знаете, будет очень утомительным и продлится два часа. Вам ничто не мешает распланировать ваш день по собственному разумению, учитывая только то, в

какое время дня вы лучше всего себя чувствуете. Какое время для этого вы бы выбрали (укажите одно из четырех):

8.00-10.00 (6)

11.00-13.00 (4)

15.00-17.00 (2)

19.00-21.00 (1)

12. Если вы легли спать в 11 часов вечера, насколько вы чувствуете себя усталым?

Совершенно не усталым (0)

Немного усталым (2)

Довольно усталым (3)

Очень усталым (5)

13. По той или иной причине вы легли спать на несколько часов позже обычного, но на следующее утро вам нет необходимости вставать в определенное время. Что бы вы предпочли из перечисленного ниже?

Проснуться в обычное время и не заснуть снова (4)

Проснуться в обычное время и немного подремать (3)

Проснуться в обычное время, но снова заснуть (2)

Проснуться позже обычного (1)

14. Вам предстоит остаться бодрствующим между 4.00 и 6.00 часами, охраняя какой-то объект. На следующий день вы не заняты. Что бы вы предпочли из перечисленного ниже?

Не ложиться спать до окончания смены (1)

Вздремнуть перед сменой и поспать после нее (2)

Поспать перед сменой и вздремнуть после нее (3)

Полностью выспаться перед сменой (4)

15. Вам предстоит в течение двух часов выполнять тяжелую физическую нагрузку. Вы сами можете планировать свой день и принять в расчет только время, когда вы чувствуете себя лучше всего. Какое время из предложенных ниже вы выбрали?

8.00-10.00 (4)

11.00-13.00 (3)

15.00-17.00 (2)

19.00-21.00 (1)

16. Вы решили заняться физическими упражнениями, связанными с большой физической нагрузкой. Друг предлагает заниматься по часу два раза в неделю и лучшее время для него с 22.00 до 23.00. Учитывая время, когда вы чувствуете себя лучше всего, в какой, по вашему мнению, спортивной форме вы будете?

В хорошей (1)

В более или менее хорошей (2)

В плохой (3)

В очень плохой (4)

17. Предположим, что вы можете сами устанавливать для себя время работы. Будем исходить из того, что ваш рабочий день составляет ПЯТЬ часов (включая перерывы), что работа интересная и оплачивается по конечному результату. Какие пятичасовые отрезки вы выбрали бы?

03.00-07.30 (5)

07.30-12.30 (4)

09.00-14.00 (3)

14.00-19.00 (2)

17.00-03.00 (1)

18. В какое время дня, по вашему мнению, вы чувствуете себя «лучше всего»?

04.00-07.30 (5)

07.30-09.30 (4)

09.30-16.30 (3)

16.30-21.30 (2)

21.30-04.00 (1)

19. Говорят, что есть два типа людей, «утренние» и «вечерние». К какому из этих типов вы себя относите?

Определенно «утренний» (1)

Скорее «утренний», чем «вечерний» (2)

Скорее «вечерний», чем «утренний» (3)

Определенно «вечерний» (4)