

*На правах рукописи*

**МЯСОЕДОВА Екатерина Игоревна**

**ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ,  
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

**АСТРАХАНЬ – 2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

**Полунина Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор  
**Шварц Юрий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шутов Александр Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Институт медицины, экологии и физической культуры, кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, заведующий кафедрой

**Ефремова Ольга Алексеевна**, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

**Михин Вадим Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_\_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 208.005.02 при ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru/> ФГБОУ ВО «Астраханского ГМУ» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Сердечно-сосудистые заболевания - одна из важных проблем современной медицины. Они доминируют над другими патологиями по заболеваемости и причинам смертности среди населения развитых стран, несмотря на значительные достижения в области их профилактики и лечения [Агеева Л.И. и соавт., 2017; Бойцов С.А. и соавт., 2018; Benjamin E.J. et al., 2018]. Лидирующее место среди других сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Рагино Ю.И. и соавт., 2019]. 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) [Благова О.В. и соавт., 2016; Концевая А.В. и соавт., 2018]. Медицинская и социальная значимость данного заболевания 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.

**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 уров-

ней 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 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.

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 кардиомиопатией 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, проадреномедуллина, N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В и лево-

желудочно-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.

### **Степень разработанности темы исследования**

Вопросы изучения различных аспектов развития, диагностики и лечения ИКМП волновали исследователей с того момента, как Bursh G.E. и соавторы в 1970 году предложили термин «ишемическая кардиомиопатия» и накопленная на сегодняшний день литература достаточно обширна [Сторожаков Г.И., 2009; Моисеев В.С. и соавт., 2012, Волков В.П., 2017; Шипулин В.М. и соавт., 2019]. Большинство из этих работ сосредоточены на исследовании вопросов диагностики и лечения уже развившегося заболевания. Нами не найдено в доступной литературе исследований, посвященных разработке способов прогнозирования развития ИКМП у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ).

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 [Casals G. et al., 2013; Овчинников А.Г. и соавт., 2015; Полунина О.С. и соавт., 2016, Грачев Н.И. и соавт., 2019]. Результаты исследований показателей обмена коллагена при ИКМП и оценки их клинико-прогностического значения малочисленны, противоречивы и требуют дополнения.

Кроме этого, оценка функционального состояния сер-

дечно-сосудистой системы с точки зрения концепции левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) занимает важное место в современных научных работах [Chirinos J.A., 2013; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2016, 2017, 2018, 2019]. 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 [Дымова О.В., 2018; Дылева Ю.А. и соавт., 2019]. В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается диагностическая и прогностическая роль определения уровней адреномедулина (ADM) и мелатонина (MT), в качестве таких маркеров [Nishikimi T. et al., 2013; Claustrat B. et al., 2015]. 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 хронофизиологической организации (ХФО) [Gandi A.V. et al., 2015; Чибичова С.М. и соавт., 2018; Евдокимова Е. М. и соавт., 2019]. Недостаточная изученность показателей ХФО может являться одной из причин неполного понимания патогенетических аспектов развития патологических состояний и неэффективной их коррекции. Исследование особенностей ХФО пациентов с ИКМП может способствовать пониманию механизмов ее развития и прогрессирования.

К важнейшим особенностям современной хронической патологии человека относится одновременное сосуществование у него нескольких заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой, то есть коморбидных [Ефремова Е.В. и соавт., 2016; Драпкина О.М. и соавт., 2019]. Актуальность изучения коморбидного течения ИБС и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается достаточно высокой длительное время, а полученные результаты внесли колос-

сальный вклад в понимание механизмов сочетания этих заболеваний [Куценко М.А. и соавт., 2014; Потешкина Н.Г. и соавт., 2017]. Несмотря на это, мы не нашли работ в которых бы производилась оценка 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.

### **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 миокарда левого желудочка (ОФИК) в сопоставлении с клиническими данными пациентов. Показана их значимость для прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов с перенесенным ИМ.

Уровень проадреномедулина (MR-proADM) впервые

оценен в сравнительном аспекте с уровнем N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В (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, показателями 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 качества сна пациентов, определены пороговые значения уровня б-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) 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-



ргоADM, 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 разработанного математического алгоритма 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- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), матриксная металлопротеиназа-1 (ММР-1), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТМР-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-ргоADM в крови – информативный критерий выраженности сердечно-сосудистой дисфункции и тяжести клинического состояния пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ. Его уровень ассоциирован с уровнем NT-ргоBNP, клиническими данными и показателями ЛЖАВ у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.
3. Для пациентов с ИКМП характерен функциональный дисбаланс между деятельностью левого желудочка (ЛЖ) и артериальной системы, о чем свидетельствует повышение индекса  $E_{LV}/E_A$ . Детерминантой 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 обмена коллагена, повышение уровней MR-proADM и NT-proBNP, нарушения ЛЖАВ и ХФО по сравнению с пациентами с изолированной ИКМП.

8. Значимыми предикторами развития ИКМП у пациентов, перенесших ИМ, являются уровни TGF- $\beta_1$ , MMP-1, TIMP-1, NT-proBNP, MR-proADM, индекс  $E_{LV}/E_A$ , индекс Tei ЛЖ (по данным тканевой доплер-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 у пациентов 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 перекрестке 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 последипломного образования, общей гигиены, нормальной физиологии, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

### **Внедрение результатов исследования 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 при Министерстве науки и высшего образования 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 %, 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 получен-

ных 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 ГМУ» Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310048 от 03.03.2015 года.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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 АГМА 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 «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» в период с 2011 по 2016 годы. Включенные в исследование пациенты были разделены на следующие группы. В первую группу вошли 130 больных с ишемической кардиомиопатией (группа ИКМП). Критерии включения в группу: Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально); систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (Simpson) < 40 %); дилатация ЛЖ; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функциональный класс (ФК) II и выше; 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: Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально), сохраненная систолическая функция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (Simpson) > 50 %); отсутствие признаков дилатации ЛЖ; атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарографии. В третью группу вошли 42 пациента с ИКМП и сопутствующей ХОБЛ (группа ИКМП+ХОБЛ). Критерии включения: Q-образующий ИМ в анамнезе (подтвержденный документально); систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (Simpson) < 40 %); дилатация ЛЖ; ХСН ФК II и выше; атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарографии; сопутствующий диагноз ХОБЛ II – III стадий с хронической дыхательной недостаточностью 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 функций - 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 прошли обследование в поликлинике ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 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.

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). Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 год). Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association) (1994 год). ФК ХСН выставляли с учетом количества баллов по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) и результатов теста с 6-минутной ходьбой (тест 6-МХ). Диагноз ХОБЛ и стадия заболевания устанавливались по рекомендациям, представленным программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (GOLD, 2014 год). Диагностика дыхательной недостаточности основывалась на классификации Дембо А.Г. (1975 год), модифицированной Шиком Л.Л. и Канаевым Н.Н. (1980 год), с учетом определения насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) при помощи пульсоксиметрии. Наличие дыхательной недостаточности констатировалось при  $\text{SaO}_2$  ниже 95 %.

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с действующими рекомендациями. Кроме этого в работе использовались специальные методы исследования. Методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем в сыворотке крови определялись уровни NT-proBNP (пг/мл) («Biomedica NT-proBNP», «Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG» (Австрия)); TGF- $\beta_1$  (нг/мл) («Human TGF- $\beta_1$ » «Bender MedSystems» (Австрия)); MMP-1 (нг/мл) («MMP-1 ELISA» «Bender MedSystems» (Австрия));

TIMP-1 (нг/мл) («Human TIMP-1 ELISA» «Bender Med-Systems» (Австрия)); АТК I и III типов («Имтек» (Москва)); в моче определялся уровень 6-COMT (нг/мл) («Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Швейцария)). Методом иммунофлуоресцентного анализа в сыворотке крови определялся уровень MR-ргоADM (нмоль/л) («BRANMS MR-ргоADM KRYPTOR» (Германия)).

Расчет ОФИК производился по методике, предложенной Shirani J. с соавторами (1992), путем сопоставления результатов электрокардиографии и эхокардиографии (ЭхоКГ), на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста пациента, массы миокарда ЛЖ, рассчитанной по формуле Penn Convention. Референсными значениями ОФИК считался диапазон 2-6 %. 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 конечное систолическое давление/ударный объем (КСД/УО). УО определяли при ЭхоКГ, а КСД было рассчитано по формуле  $0,9 \times$  систолическое артериальное давление (САД), измеренное во время выполнения ЭхоКГ механическим тонометром в плечевой артерии.  $E_{LV}$  рассчитывали по формуле конечное систолическое давление/конечный систолический объем (КСД/КСО). Референсными значениями индекса  $E_A/E_{LV}$  считался диапазон 0,5–1,2. Биоритмологический стереотип пациентов определяли с использованием опросника Хорна–Остберга, оценку качества ночного сна производили с использованием «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля).

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. За статистически значимый уровень различий между исследуемыми явлениями принимали критический уровень менее 5 % ( $p < 0,05$ ).



## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено комплексное исследование показателей обмена коллагена у пациентов с ИКМП, интерпретация полученных результатов основывалась на их сравнении с результатами пациентов группы ПИМ-СФВЛЖ (табл. 1).

Таблица 1 - Показатели обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Пок-ль/ Группа	Контроль n=50	ПИМ-СФВЛЖ n=110	ИКМП n=130
TGF- $\beta_1$ , нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	32,5 [12,2; 55,7] $p_1 < 0,001$	24,2 [8,9; 45,5] $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,003$
ММР-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] $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$
ТИМР-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] $p_1 = 0,011$ , $p_2 < 0,001$
ММР-1/ ТИМР-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 ПИМ-СФВЛЖ

В ходе исследования выявлено, что все исследуемые показатели обмена коллагена в обеих группах статистически значимо превышали контрольные значения, а их изменения, отражающие интенсивность процессов синтеза и деградации коллагена, имели определенные закономерности изменения. В группе ИКМП выявлены высокие показатели TGF- $\beta_1$  и ОФИК, наряду с высокими показателями MMP-1 и соотношения MMP-1/TIMP-1, что позволяет говорить о ресистематизации структуры внеклеточного матрикса миокарда, проявляющейся в активации процессов его фиброобразования параллельно с интенсивным разрушением коллагена. Это в сочетании с постишемической трансформацией кардиомиоцитов может служить патогенетической основой для дилатации ЛЖ. В то время как в группе ПИМ-СФВЛЖ выявлено более выраженное повышение показателя ОФИК и уровня TGF- $\beta_1$ , наряду с активным подавлением гиперпродукции MMP-1 ее ингибитором, что позволяет говорить об интенсивном фиброобразовании во внеклеточном матриксе и уплотнении миокарда, которое препятствуют его растяжению и расширению.

Кроме этого установлено, что общим признаком пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ является повышение титров АТК I и III типов в сыворотке крови. Значения средних геометрических титров АТК I и III типа в группе ИКМП составили 2,10 (титр 1/126) и 2,21 (титр 1/162) и были статистически значимо выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ - 1,94 (титр 1/88) и 2,14 (титр 1/139) ( $p=0,034$  и  $p=0,038$  соответственно). Это совместно с изменениями других показателей также свидетельствует о нарушении обмена коллагена при изучаемых заболеваниях.

Далее были оценены связи показателей обмена коллагена с клиническими данными пациентов сравниваемых групп. Выявлено, что в группе ИКМП прогрессирование ХСН сопровождалось повышением уровня MMP-1 на фоне недостаточного повышения уровня TIMP-1, что свидетельствует об усилении коллагенолитических процессов во внеклеточном матриксе миокарда. В группе ПИМ-СФВЛЖ нарастание

тяжести ХСН сопровождалось повышением уровней TGF- $\beta_1$ , TIMP-1 и показателя ОФИК, что говорит о прогрессировании процессов фиброобразования в миокарде.

В группе ИКМП были выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи ФК ХСН и суммарного балла по ШОКС с уровнем ММР-1 ( $r=0,58$ ,  $p=0,029$  и  $r=0,51$ ,  $p=0,035$  соответственно) и показателем соотношения ММР-1/TIMP-1 ( $r=0,46$ ,  $p=0,036$  и  $r=0,42$ ,  $p=0,039$  соответственно), а также статистически значимая обратная корреляционная связь ФК ХСН с уровнем TIMP-1 ( $r=-0,35$ ,  $p=0,041$ ). В группе ПИМ-СФВЛЖ были выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи ФК ХСН и суммарного балла по ШОКС с уровнем TGF- $\beta_1$  ( $r=0,58$ ,  $p=0,019$  и  $r=0,53$ ,  $p=0,021$  соответственно), показателем ОФИК ( $r=0,52$ ,  $p=0,026$  и  $r=0,58$ ,  $p=0,028$  соответственно) и обратные статистически значимые корреляционные связи с уровнем ММР-1 ( $r=-0,28$ ,  $p=0,038$  и  $r=-0,30$ ,  $p=0,045$  соответственно).

В обеих исследуемых группах выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи ФК стенокардии с уровнем TGF- $\beta_1$  и показателем ОФИК (ИКМП  $r=0,37$ ,  $p=0,043$  и  $r=0,33$ ,  $p=0,027$ ; ПИМ-СФВЛЖ  $r=0,54$ ,  $p=0,005$  и  $r=0,51$ ,  $p=0,003$ ).

В группе ПИМ-СФВЛЖ наличие у пациентов постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) ассоциировалось со статистически значимо ( $p=0,039$ ,  $p=0,006$  и  $p=0,037$  соответственно) более высокими уровнями TGF- $\beta_1$ , TIMP-1 и показателем ОФИК, а также статистически значимо ( $p=0,024$ ) более низким показателем соотношения ММР-1/TIMP-1, чем у пациентов с синусовым ритмом. Это может говорить о том, что у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ФП еще более выраженное, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и синусовым ритмом, протекают процессы фиброобразования в миокарде на фоне задержки распада коллагена. В группе пациентов с ИКМП наличие постоянной формы 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-1 и соотношения ММР-1/ТИМР-1, чем у пациентов с синусовым ритмом. Это может говорить о том, что у пациентов с ИКМП и ФП еще более выраженное, чем у пациентов с ИКМП и синусовым ритмом, протекают процессы деградации коллагена на фоне повышенного фиброобразования в миокарде.

В обеих группах пациентов выявлено статистически значимое увеличение показателя ОФИК по мере увеличения длительности гипертонического анамнеза.

В группе ИКМП выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи уровней САД и диастолического артериального давления (ДАД) с уровнем ММР-1 ( $r=-0,40$ ,  $p=0,032$  и  $r=-0,48$ ,  $p=0,025$ ). В группе ПИМ-СФВЛЖ выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровней САД и ДАД с уровнем TGF- $\beta_1$  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 индекса курящего человека (ИКЧ) с уровнями TGF- $\beta_1$  ( $r=0,24$ ,  $p=0,043$  и  $r=0,26$ ,  $p=0,040$  соответственно), ММР-1 ( $r=0,35$ ,  $p=0,037$  и  $r=0,29$ ,  $p=0,045$  соответственно), ТИМР-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.

Кроме этого, в обеих группах выявлены прямые статистически значимые корреляционные связи титров АТК I типа и АТК III типа со степенью тяжести ХСН и ее ФК, ФК стенокардии, наличием постоянной формы ФП и ИКЧ.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о дисбалансе обмена коллагена у пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ и ассоциации изменений показателей обмена

коллагена с клиническими данными пациентов.

Далее в исследуемых группах были оценены уровни NT-proBNP и MR-proADM (табл. 2).

Таблица 2 - 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.

Исследование показало, что уровни NT-proBNP и MR-proADM в обеих группах был статистически значимо выше контрольных значений. При этом в группе ИКМП они были статистически значимо выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ. Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой прямой корреляционной связи уровня MR-proADM с уровнем NT-proBNP в обеих группах пациентов (ИКМП  $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ; ПИМ-СФВЛЖ  $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ).

В группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ выявлены связи уровней NT-proBNP и MR-proADM с клиническими данными пациентов. Отмечено прогрессивное увеличение их уровней по мере нарастания степени тяжести ХСН и ее ФК. Выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи результатов теста 6-МХ с уровнями NT-proBNP (ИКМП  $r=-0,63$ ,  $p=0,036$ ; ПИМ-СФВЛЖ  $r=-0,48$ ,  $p=0,041$ ) и MR-proADM (ИКМП  $r=-0,47$ ,  $p=0,043$ ; ПИМ-СФВЛЖ  $r=-0,40$ ,  $p=0,045$ ).

Кроме этого выявлены прямые статистически значимые связи суммарного балла по ШОКС с уровнями исследуемых нейроэндокринных факторов как в группе ИКМП (NT-proBNP  $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ; MR-proADM  $r=0,69$ ,  $p=0,011$ ), так и в группе ПИМ-СФВЛЖ (NT-proBNP  $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ; MR-proADM  $r=0,63$ ,  $p=0,019$ ). Также в обеих группах выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи уровней исследуемых нейроэндокринных факторов с ФК стенокардии (ИКМП NT-proBNP  $r=0,55$ ,  $p=0,006$ , MR-proADM  $r=0,58$ ,  $p=0,004$ ; ПИМ-СФВЛЖ NT-proBNP  $r=0,51$ ,  $p=0,010$ , MR-proADM  $r=0,61$ ,  $p=0,002$ ).

Пациенты с постоянной формой ФП в исследуемых группах имели статистически значимо более высокие показатели NT-proBNP и MR-proADM, чем пациенты с синусовым ритмом. Кроме этого, чем более длителен был гипертонический анамнез у больных в исследуемых группах, тем выше были уровни изучаемых нейроэндокринных факторов.

С целью установления пороговых значений MR-proADM для пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП был произведен анализ ROC-кривых и рассчитаны «точки разделения» (cut off). Пороговый уровень MR-proADM, значимый для идентификации ПИМ-СФВЛЖ, составил 0,66 нмоль/л, при этом площадь под ROC-кривой составила 0,68 [ДИ 0,50 – 0,81] ( $p=0,039$ ). Пороговый уровень MR-proADM, значимый для идентификации ИКМП, составил 1,68 нмоль/л, при этом площадь под ROC-кривой составила 0,63 [ДИ 0,48 – 0,83] ( $p=0,042$ ).

Далее в исследуемых группах были изучены показатели ЛЖАВ (табл. 3). 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  $E_A/E_{LV}$  было обусловлено, в основном, снижением показателя  $E_{LV}$ , который был статистически значимо ( $p<0,001$ ) меньше, чем в группе контроля. При этом показатель  $E_A$  статистически значимо не отличался от показателя в контрольной группе. Это говорит о

том, что при ИКМП происходит неэффективное взаимодействие между сердцем и артериальной системой, при этом выраженнее изменяются свойства ЛЖ по сравнению с характеристиками артерий. В группе ПИМ-СФВЛЖ индекс  $E_A/E_{LV}$  составил 0,78 [0,55; 1,07], 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. 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 за счет согласованного повышения ригидности ЛЖ и артериальной системы.

Таблица 3 - 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.

Исследование структурных и гемодинамических показателей левых отделов сердца в зависимости от степени нару-

шения ЛЖАВ в обеих исследуемых группах выявило ассоциации прогрессивного нарушения ЛЖАВ со снижением сократительной функции ЛЖ, нарушением процесса его расслабления, а так же дезадаптивным изменением геометрии левого предсердия и ЛЖ и ростом систолического давления в легочной артерии.

В группе ИКМП индекс  $E_A/E_{LV}$  статистически значимо коррелировал со стадией ХСН и ее ФК ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,86$ ,  $p<0,001$  соответственно), суммарным балом по ШОКС ( $r=0,59$ ,  $p=0,019$ ), наличием у пациентов постоянной формы ФП ( $r=0,28$ ,  $p=0,034$ ), уровнями САД и ДАД ( $r=-0,78$ ,  $p<0,001$  и  $r=-0,61$ ,  $p=0,001$ ). Это доказывает значимость влияния нарушений ЛЖАВ на клинические показатели пациентов с ИКМП.

В таблицах 4 и 5 представлены результаты корреляционного анализа индекса  $E_A/E_{LV}$  с показателями обмена коллагена и уровнями NT-proBNP и MR-proADM в исследуемых группах. Наличие выявленных статистически значимых связей говорит об ассоциациях изменений обмена коллагена и уровней NT-proBNP и MR-proADM с нарушением ЛЖАВ.

Таблица 4 - Результаты корреляционного анализа связей индекса  $E_A/E_{LV}$  с показателями обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатели обмена коллагена	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
TGF- $\beta_1$	$r=-0,34$ , $p=0,040$	$r=-0,28$ , $p=0,044$
ММР-1	$r=0,27$ , $p=0,042$	$r=0,55$ , $p=0,012$
ТИМР -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.



Таблица 5 - Результаты корреляционного анализа связей показателей ЛЖАВ с уровнями NT-proBNP и MR-proADM в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Пок-ль	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.

Далее мы провели исследование показателей ХФО в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

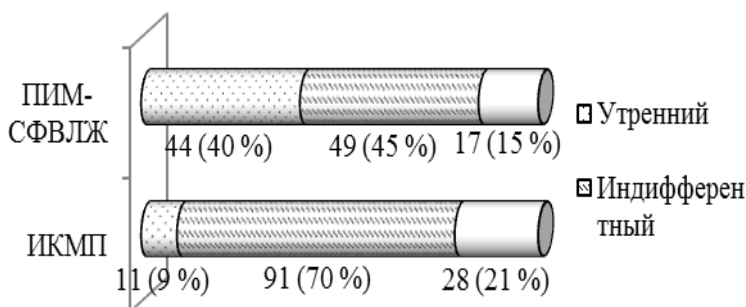


Рисунок 1 - Распределение пациентов в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от биоритмологических стереотипов (n/%)

Оценка биоритмологических стереотипов больных в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ выявила, что их представительство статистически значимо различалось в изучаемых группах, но преобладающим в обеих группах пациентов был индифферентный тип (рис. 1). Для данного типа 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.

Таблица 6 - 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.

Уровень 6-СОМТ в группе ИКМП составил 15,8 [4,3; 25,8] нг\мл, в группе ПИМ-СФВЛЖ – 27,8 [9,9; 45,8] нг\мл, в группе контроля – 42,3 [9,9; 45,8] нг\мл. Уровни 6-СОМТ в

группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ были статистически значимо ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно) ниже, чем в группе контроля. При этом в группе ИКМП уровень 6-СОМТ был статистически значимо ( $p = 0,002$ ) ниже, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ.

Далее мы провели анализ связей показателей ХФО с клиническими данными пациентов в группах ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

Таблица 7 - Распределение пациентов в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП в зависимости от степени изменения ХФО

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

Для этого с использованием кластерного анализа, проведенного методом k-средних, классифицировали показатели ХФО (уровень 6-СОМТ, суммарный балл по анкете Хорна-Остберга, суммарный балл по «Анкетe балльной оценки субъективных характеристик сна») пациентов с ИКМП и

ПИМ-СФВЛЖ в зависимости от степени их изменений. Полученные результаты показали, что большинство пациентов с ПИМ-СФВЛЖ имели умеренные изменения ХФО, а для большинства пациентов с ИКМП были характерны выраженные изменения ХФО (табл. 7). Исследование выявило наличие ассоциаций степени изменений ХФО с клиническими данными (стадия и ФК ХСН, ФК стенокардии, уровни САД и ДАД, наличие постоянной формы ФП) пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ.

С целью установления пороговых значений 6-СОМТ для пациентов с ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП был произведен анализ ROC-кривых и рассчитаны «точки разделения» (cut off). Пороговый уровень 6-СОМТ, значимый для идентификации ПИМ-СФВЛЖ, составил 35,2 нг\мл, при этом площадь под ROC-кривой составила 0,59 [ДИ 0,46 - 0,84] (p=0,042). Пороговый уровень 6-СОМТ, значимый для идентификации ИКМП, составил 14,5 нг\мл, при этом площадь под ROC-кривой составила 0,56 [ДИ 0,44 – 0,88] (p=0,045).

Таблица 8 - Результаты корреляционного анализа связей уровня 6-СОМТ с показателями обмена коллагена в группах ПИМ-СФВЛЖ и ИКМП

Показатели обмена коллагена	ПИМ-СФВЛЖ	ИКМП
TGF-β <sub>1</sub>	r=-0,28, p=0,046	r=-0,22, p=0,048
ММР-1	r=-0,42, p=0,037	r=-0,64, p=0,013
ТИМР-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.

Кроме этого как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ были выявлены статически значимые связи уровня 6-СОМТ с показателями обмена коллагена (табл. 8) и индексом

$E_A/E_{LV}$  (ИКМП  $r=-0,57$ ,  $p=0,015$ ; ПИМ-СФВЛЖ  $r=-0,41$ ,  $p=0,029$ ). Это свидетельствует о сопряженности процессов ремоделирования внеклеточного матрикса и сердечно-сосудистой системы со снижением секреции МТ при изучаемых заболеваниях.

Далее мы произвели оценку влияния сопутствующей патологии ХОБЛ на исследуемые показатели у больных ИКМП.

Исследование показало, что у пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ процессы деградации коллагена на фоне повышенного фиброобразования во внеклеточном матриксе миокарда более выражены, чем у пациентов с изолированной ИКМП, о чем свидетельствует статистически значимо ( $p=0,037$ ,  $p=0,042$  и  $p=0,039$  соответственно) более высокие показатели уровня ММР-1 и титров АТК I и III типов.

В группе ИКМП+ХОБЛ уровни MR-proADM и NT-proBNP были статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с изолированной ИКМП (табл. 9).

Таблица 9 - 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] $p_1<0,001$ , $p_2<0,001$	872,0 [510; 2355,0] $p_1<0,001$ , $p_2=0,042$
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.

В группе ИКМП+ХОБЛ у пациентов были выявлены более выраженные нарушения показателей ЛЖАВ, чем у пациентов в группе ИКМП (табл. 10).

Таблица 10 - Показатели ЛЖАВ в группах ИКМП и ИКМП+ХОБЛ

Показатель	Контроль, 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 ИКМП,  
 $p_3$  – уровень статистической значимости различий с подгруппой ИКМП+ХОБЛ II стадия.

Хронофизиологическая индивидуализация больных группы ИКМП+ХОБЛ характеризовалась более выраженными расстройствами сна и снижением уровня 6-СОМТ, чем у пациентов группы ИКМП. В группе ИКМП+ХОБЛ суммарный показатель по «Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна» составил 13,5 [7; 16] балла и был статистически значимо ( $p=0,014$ ) меньше, чем в группе ИКМП - 15,7 [9; 19] балла. Уровень 6-СОМТ в группе ИКМП+ХОБЛ 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. При этом в группе ИКМП+ХОБЛ распределение пациентов в зависимости от биоритмологических стереотипов имело схо-

жую тенденцию с распределением пациентов в группе ИКМП, количество пациентов с индифферентным биоритмологическим стереотипом статистически значимо ( $\chi^2=16,11$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$  и  $\chi^2=6,48$ ;  $df=1$ ;  $p_1=0,011$  соответственно) преобладало над количеством пациентов с утренним и вечерним биоритмологическими стереотипами.

Проведя исследование и выявив различия по изученным показателям между группами ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ, методом бинарной логистической регрессии мы разработали математическую модель прогнозирования риска развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ. В качестве исходов в разработанной 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

$$z = 0,022 \times NT - \text{proBNP} + 0,553 \times \text{ММП} - 1 + 2,4 \times \text{индекс EA/E} - 20,221$$

$p$  - вероятность развития ИКМП у пациентов в течение трех лет после перенесенного ИМ,  $NT\text{-proBNP}$  - уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В (пг/мл),  $\text{ММП-1}$  - уровень матриксной металлопротеиназы-1 (нг/мл), индекс  $E_A/E_{LV}$  - значение индекса левожелудочкового-артериального взаимодействия,  $e$  - константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Диагностическая чувствительность разработанного алгоритма составила 82 %. Диагностическая специфичность - 90 %. Точность - 86 %. Прогностическая ценность положительного результата - 78 %. Прогностическая ценность отрицательного результата - 93 %. Коэффициент валидности  $r=0,68$ . Значение показателя AUC составило 0,79 (95 % ДИ 0,68; 0,95), что указывает на хорошее (AUC в диапазоне 0,7 - 0,8) качество разработанного алгоритма.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено изменение показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, свидетельствующее о повышении фиброзообразования во внеклеточном матриксе миокарда. При этом у пациентов с ишемической кардиомиопатией выявлено выраженное повышение уровня MMP-1, которое не сопровождается достаточным компенсаторным увеличением 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 ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 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.

3. У пациентов с ишемической кардиомиопатией 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 левожелудочково-артериального взаимодействия, снижение левожелудочкового эластанса при неизменном артериальном эластансе. Для пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка характерно оптимальное сопряжение между работой левого желудочка и артериальной системой, о чем свидетельствует



сохранение индекса левожелудочково-артериального взаимодействия в пределах референсных значений, которое достигается ассоциированным повышением артериального и левожелудочкового эластансов.

4. У пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 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 ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка установлено изменение хронофизиологической организации с преобладанием индифферентного биоритмологического стереотипа, снижением уровня 6-COMT и нарушением субъективных характеристик ночного сна. При этом степень изменения хронофизиологической организации пациентов зависит от нозологической формы заболевания и ассоциирована с тяжестью его клинических проявлений.

6. У пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка установлены ассоциации изменений показателей обмена коллагена с изменениями 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- $\beta_1$ .

7. У пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких усугуб-

ляется дисбаланс показателей обмена коллагена, определяющих его деградацию - увеличивается 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 левожелудочково-артериального взаимодействия ( $p=0,035$ ) по сравнению с пациентами с изолированной ишемической кардиомиопатией.

8. У пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких усиливается выраженность изменений хронофизиологической организации, что выражается в более низких показателях уровня 6-COMT ( $p=0,032$ ) и балльной оценки субъективных характеристик ночного сна ( $p=0,014$ ) по сравнению с пациентами с изолированной ишемической кардиомиопатией.

9. Разработан и апробирован высокочувствительный (82 %), специфичный (90 %) и точный (86 %) прогностический математический алгоритм расчета индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии у больных в течение трех лет после перенесенного инфаркта миокарда. В основе предложенного алгоритма лежит определение уровней MMP-1, NT-proBNP и расчет индекса левожелудочково-артериального взаимодействия, имеющих высокую предикторную ценность в отношении прогнозирования риска развития ишемической кардиомиопатии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для более детальной оценки состояния сердечно-сосудистой системы рекомендуется дополнить протокол ЭхоКГ пациентов, перенесших инфаркт миокарда, расчетом показателей левожелудочково-артериального взаимодействия.

2. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев ишемической кардиомиопатии и перенесенного инфаркта миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка рекомендуется использовать определение уровней

MR-proADM и 6-COMT. Пороговым значением уровня MR-proADM для идентификации ишемической кардиомиопатии является показатель более 1,68 нмоль/л. Пороговым значением уровня 6-COMT для идентификации ишемической кардиомиопатии является показатель менее 14,5 нг/мл.

3. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, рекомендуется определять уровни NT-proBNP, MMP-1 и рассчитывать индекс левожелудочково-артериального взаимодействия для формирования групп повышенного риска развития ишемической кардиомиопатии.

4. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, рекомендуется проводить стратификацию индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии с использованием предложенного прогностического алгоритма, что позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

5. При формировании терапевтических подходов к ведению пациентов с ишемической кардиомиопатией необходимо учитывать наличие у них сопутствующей патологии - хронической обструктивной болезни легких, 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мясоедова Е.И. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия при хронических формах ишемической болезни сердца: связь с уровнями проадреномедулина и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В / Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, Ю.Г. Шварц // **Кардиология**. – 2019. - № 6 S (59). – С. 41-50.
2. Мясоедова Е.И. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на состояние левожелудочково-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, Ю.Г. Шварц, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // **Российский кардиологический журнал**. - 2019. - № 2. – С. 38-43.
3. Myasoedova E.I. The effect of associated chronic obstructive disease lungs on the indicators of precursor of natriuretic peptide type B and proadrenomedullin among patients with ischemic cardiomyopathy / E.I. Myasoedova, L.P. Voronina, E.A. Popov, I.V. Sevostyanova, G.N. Mukhambetova, O.S. Polunina, N.Y. Perova, T.V. Prokofieva // **Archiv euromedica**.– 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 106-108.
4. Мясоедова Е.И. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на показатели маркеров обмена коллагена у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.И. Мясоедова // **Кардиология**. - 2019. - № 5 (59). – С. 5-12.
5. Мясоедова Е.И. Уровень проадреномедулина при хронических формах ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями систолической функции левого желудочка / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Г.Н. Мухамбетова // **Казанский медицинский журнал**. – 2019. - № 3 (100). – С. 381-385.
6. Мясоедова Е.И. Уровень проадреномедулина при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: ассоциации с клиническими проявлениями / Е.И. Мясоедо-

ва // **Бюллетень Сибирской медицины.** – 2019. - № 3. – 81-90.

7. Мясоедова Е.И. Особенности сомнологического статуса больных ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** - 2015. - № 3.; Публикация 2-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5175> (дата обращения 20.11.2019).

8. Мясоедова Е.И. Продольная систолическая функция миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. - № 3.; URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=19690> (дата обращения 20.11.2019).

9. Мясоедова Е.И. Качество жизни пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.** – 2015. - № 4 (17). – С. 9-12.

10. Мясоедова Е.И. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Г.Т. Гусейнов // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2015. - № 4. – С. 12-15.

11. Мясоедова Е.И. Уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа и результаты клинического обследования пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Л.В. Заклякова, И.Н. Полунин // **Астраханский медицинский журнал.** – 2016. - № 1. – С. 96-101.

12. Мясоедова Е.И. Левожелудочково-артериальное взаимодействие у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, С.С. Санджиева, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.В. Заклякова // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2016. - № 1 (156). - С. 107-111.

13. Мясоедова Е.И. Содержание антител к коллагену I типа и их ассоциация с клиническими проявлениями заболевания у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2016. – Т. 23, № 1. – 76-79.
14. Мясоедова Е.И. Уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа и структурные изменения левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Г.Т. Гусейнов // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии**. – 2016. - № 2 (19). – С. 9-12.
15. Мясоедова Е.И. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатии / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2016. - № 2. – С. 1-4.
16. Мясоедова Е.И. Аутоиммунные реакции на коллаген у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // **Здоровье и образование в XXI веке**. – 2016. – Т. 18, № 2. – 9-12.
17. Мясоедова Е.И. Уровень сердечного пептида NT-проBNP и показатели шкалы оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, Г.Н. Мухамбетова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2016. - № 3 (158). - С. 91-96.
18. Мясоедова Е.И. Взаимосвязь уровня предшественника натрийуретического пептида типа В с биохимическими и функциональными маркерами фиброзирования миокарда у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной систолической функцией / Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2016. - № 3. – С. 42-46.

19. Мясоедова Е.И. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Л.В. Замятова // **Астраханский медицинский журнал**. – 2016. - № 4. – С. 93-99.
20. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2016. – Т. 23, № 4. – 50-53.
21. Мясоедова Е.И. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова // **Вестник РУДН. Серия: Медицина**. – 2016. - № 4. – 81-86.
22. Аксенов А.И. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / А.И Аксенов, О.С. Полунина, Е.И. Мясоедова // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2016. - № 4. – С. 64-69.
23. Санджиева С.С. Левожелудочково-артериальное взаимодействие и линейно-объемные показатели левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / С.С. Санджиева, Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2016. – № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25828> (дата обращения 20.11.2019).
24. Мухамбетова Г.Н. Диагностическое значение иммуноферментного исследования мозгового натрийуретического пептида при сердечно-сосудистой патологии / Г.Н. Мухамбетова, Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2016. – № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25799> (дата обращения: 20.11.2019).
25. Мясоедова Е.И. Роль аутоантител к коллагену I типа в нарушении левожелудочково-артериального взаимодействия

у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.** – 2017. - № 1 (22). – С. 19-22.

26. Полунина О.С. Легочная гипертензия у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца: связь с особенностями левожелудочково-артериального взаимодействия / О.С. Полунина, Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, И.А. Кудряшева, Л.П. Воронина // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2017. - № 1 (162). - С. 115-119.

27. Мясоедова Е.И. Левожелудочково-артериальное взаимодействие и экспрессия предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2017. – Т. 24, № 1. – 43-47.

28. Мясоедова Е.И. Фракция фиброза миокарда и структурное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова // **Астраханский медицинский журнал.** – 2017. - № 2. – С. 98-103.

29. Мясоедова Е.И. Клинико-анамнестические аспекты синтеза антител к коллагену III типа у больных ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, Ю.Г. Шварц, И.С. Беякова, Л.П. Воронина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 5. URL: [http:// science-education.ru/ru/article/view?id=26875](http://science-education.ru/ru/article/view?id=26875) (дата обращения 20.11.2019).

30. Мясоедова Е.И. Ассоциации постоянной формы фибрилляции предсердий с параметрами структурного ремоделирования левых отделов сердца у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца / Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина, Г.Н. Мухамбетова, О.С. Полунина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2019. - № 1. – С. 61-70.

31. Тарасочкина Д.С. Значение показателя объемной фракции интерстициального коллагена при хронической сердечной недостаточности / Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина,



Е.А. Полунина, Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2019. - № 1. – С. 78-84.

32. Мясоедова Е.И. Прогнозирование развития ишемической кардиомиопатии / Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина, С.С. Санджиева, О.С. Полунина, Ю.Г. Шварц // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28781> (дата обращения 20.11.2019).

33. Мясоедова Е.И. Особенности трудового ритма как один из факторов риска формирования тяжелых форм хронической ишемической болезни сердца / Е.И. Мясоедова, П.Н. Воронина // **Научные ведомости Белгородского государственного медицинского университета. Серия: Медицина. Фармация**. – 2019. – Т 42, № 3. – С. 290-300.

34. Мясоедова Е.И. Функциональные маркеры фиброзирования миокарда: Учебное пособие / Е.И. Мясоедова, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Н.В. Горбунов, Е.А. Попов. – Астрахань: Издательство Астраханский ГМУ, 2015. – 58 с.

35. Мясоедова Е.И. Гендерные аспекты нарушений сна больных с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, Г.И. Сарбасов, И.Г. Копнин // Сборник материалов X Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2015. - С. 109-110.

36. Мясоедова Е.И. Оценка продольной систолической функции миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией в зависимости от степени стенотического поражения коронарных артерий / Е.И. Мясоедова // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции с международным участием «Профилактика и реабилитация – 2015» (в медицине и психологии). – Москва, 2015. – С. 150-151.

37. Полунина О.С. Биохимические маркеры фиброзирования миокарда: Учебное пособие / О.С. Полунина, А.И. Аксёнов, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина. – Астрахань: Издательство Астраханский ГМУ, 2016. – 51 с.

38. Мясоедова Е.И. Роль натрийуретических пептидов при сердечно-сосудистой патологии: Учебное пособие / Е.И. Мясоедова, С.С. Санджиева, Г.Н. Мухамбетова, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина. – Астрахань: Издательство Астраханский ГМУ, 2016. – 50 с.
39. Мясоедова Е.И. Сравнительная характеристика тканевой и традиционной доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, К.А. Мурзагельдиева, М.Ю. Копнина // Тезисы V Всероссийского регионального конгресса «Балтийский медицинский форум». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 65.
40. Мясоедова Е.И. Уровень предшественника натрийуретического пептида типа В как предиктор постоянной формы фибрилляции предсердий / Е.И. Мясоедова, А.Г. Тайлянова, К.А. Мурзагельдиева // Тезисы V Всероссийского регионального конгресса «Балтийский медицинский форум» – Санкт-Петербург, 2016. – С. 66.
41. Мясоедова Е.И. Миокардиальный стресс и уровень предшественника натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, А.Г. Тайлянова, С.С. Санджиева // Материалы Юбилейной 10 межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения – 2016». – Астрахань, 2016. – С. 164-166.
42. Мясоедова Е.И. Биоритмологическая организация и сомнологический статус пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова // Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2016. - С. 95-96.
43. Мухамбетова Г.Н. Влияние ишемического анамнеза на уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Г.Н. Мухамбетова, Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2016. - С. 94-95.

44. Мясоедова Е.И. Уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа и типы диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, М.Ю. Копнина // Тезисы докладов VII международного конгресса «Кардиология на перекрёстке наук». – Нижний Новгород, Тюмень, 2016. – С. 163-164.
45. Мясоедова Е.И. Особенности нарушений ночного сна у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий / Е.И. Мясоедова // Сборник статей X Юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2016. – Т. 2. – С. 92-93.
46. Севостьянова И.В. Нарушение диастолической функции левого желудочка у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / И.В. Севостьянова, Е.И. Мясоедова, Н.М. Агакишиева, С.Г. Карпов // Сборник статей победителей II Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации». – Пенза, 2016. – С. 518-521.
47. Мясоедова Е.И. Тканевое доплеровское исследование сократительной способности левого желудочка у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, Д.Ш. Исаева, К.Э. Джалилова // Сборник статей победителей IV Международной научно-практической конференции «Современные технологии: актуальные вопросы, достижения и инновации». – Пенза, 2016. – С. 319-322.
48. Мясоедова Е.И. Особенности ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: связь с уровнем трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  / Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина // Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием «Неделя науки - 2016». – Ставрополь, 2016. – С. 120-123.
49. Дугужева О.С. Нарушения сна у пациентов с ишемической кардиомиопатией: связь с типом хронофизиологичес-

кой организации / О.С. Дугужуева, Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина // Материалы Международной научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития». – Оренбург, 2016. – Ч. 2. - С. 25-27.

50. Мясоедова Е.И. Функциональный статус пациентов с ишемической кардиомиопатией и уровень предшественника натрийуретического пептида типа В / Е.И. Мясоедова, Г.Н. Мухамбетова // Материалы Международной научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития». – Оренбург, 2016. – Ч. 3. - С. 45-49.

51. Санджиева С.С. Оценка энергетических параметров работы левого желудочка сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / С.С. Санджиева, Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова // Материалы Международной научно-практической конференции «Новая наука: от идеи к результату». – Сургут, 2016. – Ч. 3. - С. 35-38.

52. Гаджиев Р.М. Особенности трудового ритма у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Р.М. Гаджиев, Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова // Материалы Международной научно-практической конференции «Новая наука: от идеи к результату». – Сургут, 2016. – Ч. 4. - С. 35-38.

53. Мухамбетова Г.Н. Связь между стадией хронической сердечной недостаточности и уровнем натрийуретического пептида типа В у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г.Н. Мухамбетова, Е.И. Мясоедова, Е.А. Полунина // Материалы Международной научно-практической конференции «Новая наука: опыт, традиции, инновации». – Омск, 2016. – Ч. 3. - С. 44-47.

54. Мясоедова Е.И. Содержание антител к коллагену III типа у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, М.Ю. Копнина // Материалы 4 Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2016. - С. 61.

55. Мясоедова Е.И. Диастолическая дисфункция и эндомикардиальный фиброз у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостья-

нова, Л.П. Воронина //Материалы 4 Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2016. - С. 61-62.

56. Мясоедова Е.И. Линейные и объемные показатели левого предсердия у пациентов с ишемической кардиомиопатией в зависимости от степени нарушения левожелудочково-артериального взаимодействия / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, С.С. Санджиева, Л.П. Воронина // Материалы XX Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». – Белгород, 2016. – С. 79-82.

57. Мухамбетова Г.Н. Взаимосвязь уровня предшественника натрийуретического пептида В-типа и объемной фракции коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Г.Н. Мухамбетова, Е.И. Мясоедова, М.Ю. Копнина // Сборник тезисов II съезда терапевтов республики Саха (Якутия). – Якутск, 2016. – С. 60.

58. Мясоедова Е.И. Анализ аутоиммунных реакций на коллаген при кардио-респираторной патологии / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, К.Э. Джалилова, Д.Ш. Исаева // Материалы международной научно-практической конференции «Интеграционные процессы мирового научно-технологического развития». – Белгород, 2017. – С. 125-129.

59. Мясоедова Е.И. Гемодинамически-контрактильные особенности левого желудочка при ишемической кардиомиопатии / Е.И. Мясоедова, С.С. Санджиева, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 162-165.

60. Санджиева С.С. Левожелудочково-артериальное взаимодействие: взаимосвязи с клинико-анамнестическими данными у пациентов с ишемической кардиомиопатией / С.С. Санджиева, Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 204-206.

61. Мясоедова Е.И. Левожелудочково-артериальное взаимодействие у пациентов с ишемической кардиомиопатией:

взаимосвязь с сывороточными и функциональным маркерами обмена коллагена миокарда / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, Н.М. Агакишиева // Сборник статей X Международной научно-практической конференции «INTERNATIONAL INNOVATION RESEARCH». - Пенза, 2017. – С. 245-248.

62. Myasoedova E.I. Biochemical and functional parallels of myocardial dysfunction in patients with ischemic cardiomyopathy / E.I. Myasoedova, L.P. Voronina, R.I. Sufieva, S.G. Karpov // MODERN SCIENCE. – 2017. - № 4-2. – С. 89-93

63. Мясоедова Е.И. Хронофизиологические аспекты клинико-функционального статуса больных ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова, Ю.Г. Шварц // Сборник статей XV Международной научно-практической конференции «WORLDSCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATION». – Пенза, 2017. – С. 249-253.

64. Мясоедова Е.И. Взаимосвязь курения с маркерами обмена коллагена у больных ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова, И.В. Севостьянова, Ю.Г. Шварц, Н.В. Арзуманова // Сборник статей III Международной научно-практической конференции «Научные достижения и открытия современной молодежи». – Пенза, 2018. – С. 229-231.

65. Мяхамбетова Г.Н. Изменение уровня проадренормедулина у пациентов с ишемической кардиомиопатией в зависимости от наличия у них постоянной формы фибрилляции предсердий / Г.Н. Мяхамбетова, Е.И. Мясоедова // Сборник тезисов VI Съезда терапевтов Сибири. – Новосибирск, 2018. – С. 63-64.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТК	- антитела к коллагену
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИКМП	- ишемическая кардиомиопатия
ИМ	- инфаркт миокарда
Индекс $E_A/E_{LV}$	- индекс левожелудочково-артериального взаимодействия
КСД	- конечное систолическое давление
КСО	- конечный систолический объем
ЛЖ	- левый желудочек
ЛЖАВ	- левожелудочково-артериальное взаимодействие
МТ	- мелатонин
ПИМ-СФВЛЖ	- перенесенный инфаркт миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ОФИК	- объемная фракция интерстициального коллагена миокарда левого желудочка
САД	- систолическое артериальное давление
ТДЭхоКГ	- тканевая доплер-эхокардиография
Тест 6-МХ	- тест с 6-минутной ходьбой
УО	- ударный объем
ФК	- функциональный класс
ФП	- фибрилляция предсердий
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХФО	- хронофизиологическая организация
ЭхоКГ	- эхокардиография
ADM	- адреномедуллин
$E_A$	- артериальный эластанс
$E_{LV}$	- левожелудочковый эластанс
MMP-1	- матриксная металлопротеиназа-1
MR-proADM	- проадреномедуллин
NT-proBNP	- N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа В
TGF- $\beta_1$	- трансформирующий фактор роста- $\beta_1$
TIMP-1	- тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
6-COMT	- 6-сульфатоксимелатонин

МЯСОЕДОВА Екатерина Игоревна

ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ,  
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_  
Тираж 200 экз. Заказ № \_\_\_\_\_

---

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121