

На правах рукописи

МУХАМБЕТОВА Гульназ Насихатовна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
АПОПТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

АСТРАХАНЬ – 2020

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

Научный руководитель:

ВОРОНИНА Людмила Петровна, 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

ОСИПОВА Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» апреля 2020 г. в ___ часов на заседании совета Д 208.005.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 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> Астраханского ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. По данным доклада экспертов Всемирной организации здравоохранения, подтвержденным статистическим анализом, в течение многих лет основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире (составляя 55 % от общей популяции) являются обусловленные атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания, более 2/3 которых составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Искаков Е. Б., 2017]. Человечество стоит на пороге новой неинфекционной пандемии третьего тысячелетия. Одной из наиболее тяжелых и клинически выраженных форм хронической ИБС (ХИБС) является ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), которая ассоциируется со снижением переносимости физических нагрузок, ухудшением качества жизни, увеличением частоты госпитализаций и высокой летальностью пациентов [Волков В. П., 2016]. ХИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых — к острым осложнениям (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), которые бывают фатальными (внезапная сердечная смерть) [Aziz S., 2016; Bogomolovas J., 2017].

Таким образом, все вышеперечисленное определяет актуальность представленных проблем и служит основанием проведения данного диссертационного исследования, направленного на разностороннее изучение механизмов прогнозирования прогрессирования ХИБС и совершенствования ее диагностики.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время представлено большое число исследований зарубежных и отечественных авторов, посвященных изучению ХИБС. При этом, одним из главных направлений

современных исследований является поиск маркеров развития и прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ИБС. Также большой спектр исследований посвящен изучению особенностей патогенеза, поискам новых методов диагностики и лечения пациентов с ИКМП и с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда (ПИМ). Особое внимание в последнее время уделяется изучению маркеров апоптоза. При этом, ряд вопросов остается дискуссионным.

К настоящему времени, на наш взгляд, представлено небольшое количество работ с комплексным анализом уровня маркеров апоптоза и выявлением взаимосвязей их уровня с клиническими и инструментальными данными, в особенности у пациентов с ХИБС. В то же время установление наиболее информативных прогностических маркеров и использование их в аспекте персонализированной медицины улучшит прогноз у пациентов с ХИБС, а также будет способствовать накоплению новых знаний о патогенезе развития и прогрессирования ХСН. Накопленная на сегодняшний день литература по изучению различных аспектов развития, диагностики и лечения ХИБС, а именно ИКМП и ПИМ, достаточно обширна. Большинство из этих работ сосредоточены на исследовании вопросов диагностики и лечения заболевания. Нами не найдено в доступной литературе исследований, посвященных разработке способов прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП и ПИМ. Проведенный анализ публикаций по этой теме показал высокий диагностический и прогностический потенциал, имеющихся на сегодняшний день, некоторых лабораторно - инструментальных показателей. Результаты исследований по определению уровней маркеров апоптоза при ПИМ и оценки их клинко-прогностического значения малочисленны, противоречивы и требуют дополнения. Исследования показателей маркеров апоптоза при ИКМП в доступной литературе отсутствуют.

В последнее десятилетие приобрел актуальность поиск новых высокоинформативных биомаркеров, отражающих

различные патогенетические аспекты сердечно-сосудистой патологии и число их постоянно увеличивается. В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается диагностическая и прогностическая роль определения в крови аннексина А5, В клеточной лимфомы – 2 (Vcl-2) и адреномедуллина, в качестве таких маркеров. Однако мы не встретили работ, в которых проводилась бы оценка этих показателей у пациентов с ИКМП и ПИМ.

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

Цель исследования. Оптимизация прогнозирования течения хронической ишемической болезни сердца с разработкой алгоритмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

Задачи исследования

1. Исследовать уровень маркеров апоптоза (аннексин А5 и Vcl - 2) у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией в зависимости от наличия нарушения ритма, стадии и функционального класса хронической сердечной недостаточности.

2. Изучить уровень маркера апоптоза - среднерегионарного фрагмента проадреномедуллина (MR – proADM), у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией в зависимости от наличия нарушения ритма, стадии и функционального класса хронической сердечной недостаточности.

3. Изучить уровень предшественника натрийуретического пептида типа-В (NT – proBNP) у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией в зависимости от наличия нарушения ритма, стадии и функционального класса хронической сердечной недостаточности.

4. Выявить возможные корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем маркеров апоптоза в исследуемых группах.

5. Методом бинарной логистической регрессии создать алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

Научная новизна исследования

Изучены уровни маркеров апоптоза (аннексин А5, Bcl – 2, MR - proADM) у пациентов с ПИМ и ИКМП в зависимости от наличия нарушения ритма и стадии ХСН. Исследован и проанализирован уровень вазоактивного пептида NT – proBNP у пациентов с ПИМ и ИКМП в зависимости от наличия нарушения ритма и стадии ХСН. Выявлены возможные корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем маркеров апоптоза в исследуемых группах. Созданы алгоритмы прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП методом бинарной логистической регрессии.

Теоретическая и практическая значимость работы

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработаны алгоритмы прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения аннексина А5 и MR-proADM для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

Комплексное исследование клинических показателей, маркеров апоптоза, данных эхокардиоскопии, а также оценка прогностического потенциала изучаемых маркеров увеличивает клинический интерес для изучения различных стратегий предотвращения осложнений при ИКМП и ПИМ, а также де-

лает эти пептиды привлекательными терапевтическими мишенями для широкого спектра сердечных заболеваний.

Методология и методы 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, лабораторно - инструментальных 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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ПИМ и ИКМП регистрируется дисбаланс про- и антиапоптотических факторов крови. Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий (ФПпост) в исследуемых группах ассоциировано со статистически значимо более высоким уровнем маркера аннексина А5 и со статистически значимо более низким показателем уровня маркера Bcl - 2 по сравнению с лицами с правильным ритмом. При ПИМ и ИКМП выявляются более высокие значения уровня аннексина А5 и низкий уровень Bcl - 2 у пациентов с более высокими ФК и стадиями ХСН. Это указывает на роль процессов апоптоза в прогрессировании ХСН и на диагностическую значимость данных маркеров при объективизации ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

2. Установлено, что в группе пациентов с ИКМП значение медианы уровня MR-proADM было статистически значимо выше, как по сравнению с контрольной группой, так

и по сравнению с группой пациентов с ПИМ. У пациентов с ПИМ и ИКМП с ХСН более высокого ФК наблюдался более высокий уровень MR-proADM. Наличие ФПпост в обеих группах ассоциировано со статистически значимыми более высокими уровнями MR-proADM по сравнению с лицами с правильным ритмом. Выявлено наличие связи данного маркера со стадией ХСН, что указывает на его диагностическую значимость в объективизации стадии ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

3. У пациентов с ИКМП наблюдалось более выраженное статистически значимое повышение уровня NT - proBNP, чем у пациентов с ПИМ, что отражает более выраженную при ИКМП дилатацию желудочков с растяжением его стенок. У пациентов как с ИКМП, так и с ПИМ с неправильным ритмом уровень NT - proBNP статистически значимо превышает не только контрольные значения, но и показатели в группах пациентов с правильным ритмом. В группах с ПИМ и ИКМП с ХСН ФК II, III, IV значение медианы уровня NT - proBNP статистически значимо превышает значение в группе соматически здоровых лиц. Наибольшие значения медианы уровня NT - proBNP выявляются в группах с ИКМП и ПИМ с ФК IV ХСН, а наименьшие значения в группах с ИКМП и ПИМ с ФК II ХСН.

4. Выявлены ассоциации между уровнем аннексина А5, Vcl - 2 и эхокардиографическими параметрами левого предсердия (ЛП), а также левого желудочка (ЛЖ), отражающие роль апоптотических процессов в развитии геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с ПИМ и ИКМП. У пациентов с ПИМ процессы апоптоза больше оказывают влияние на перестройку ЛП, а при ИКМП – больше опосредуют левожелудочковое ремоделирование, на что указывает большая сила корреляционных связей между изучаемыми показателями в группе пациентов с ИКМП.

5. Разработаны алгоритмы прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, соответствуют поставленным задачам, получены с использованием современных методических подходов, статистического анализа результатов, большого экспериментального материала, проанализированного и сопоставленного с имеющимися в литературе данными. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании данных определяются дизайном одномоментного исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, использованием современных адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования были внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Теоретические положения и выводы исследования используются в учебном процессе на кафедрах поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Связь работы с планом научных исследований

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз». Номер государственной регистрации № 01201364804 – ЦМТИС г. Москва.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерством образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы (57 иностранных источников, 107 российских). Работа изложена на 132 страницах машинописного компьютерного текста, иллюстрирована 3 рисунками, 33 таблицами и 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено по плану научных исследований ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В. И. Ленина». В одномоментное исследование было включено 120 человек: 47 пациентов с ИКМП; 43 пациента с перенесенным в прошлом Q-образующим инфарктом миокарда (ПИМ) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ); 30 соматически здоровых лиц (группа контроля).

Критериями включения в исследование были: наличие сохраненной сократительной функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) ≥ 50 %) у пациентов с ПИМ с СФВЛЖ; отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным эхокардиографии у пациентов с ПИМ с СФВЛЖ; наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) < 40 %) у пациентов с ИКМП; признаки дилатации ЛЖ (КДО ≥ 180 мл) у пациентов с

ИКМП, наличие симптомов ХСН II - IV ФК; способность выполнять тест с 6-минутной ходьбы (6МХТ).

Критериями исключения из исследования являлись: аутоиммунные заболевания; давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев; возрастные параметры (лица старше 65 лет); состояние после перенесенного ИМ в течение последних 6 месяцев; злокачественные новообразования; тяжелая бронхиальная астма; декомпенсированная печеночная или почечная недостаточность; психоневрологические заболевания, затрудняющие контакт с пациентом; любые инфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний; беременность; отказ от участия в исследовании.

Диагноз ХИБС устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Минздрава России (2013 г.) и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра) (ХИБС – I25; 1 группа - I25.2; 2 группа - I25.5). Диагноз ХСН выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 г.). Оценка клинического состояния пациентов проводилась по шкале оценки клинического состояния ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г.).

Все больные получали подобранную в соответствии с современными рекомендациями терапию. Объем комплексного обследования, включавшего современные функциональные, инструментальные и лабораторные исследования, составил 100%.

Определение концентрации аннексина А5, Bcl-2, NT-proBNP, MR-proADM в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест систем («Bender Medsystems», Австрия; «BRANMSMR-proADMKRYPTOR», Германия; «BCM Diagnostics», США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистических программ STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и SPSS-16. Для создания прогностических алгоритмов

применялся метод бинарной логистической регрессии. Для оценки качества разработанных алгоритмов был применен ROC-анализ. Оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе мы провели исследование уровня маркеров апоптоза (аннексина А5 и Vcl-2) в исследуемых группах пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Маркеры апоптоза в исследуемых группах

Показатель/ Группы	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Аннексин А5, нг/мл	1,6 [1,27; 2,26]	3,98 [1,9; 5,92] $p_1 < 0,001$	6,38 [2,9; 7,34] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$
Vcl-2, МЕ/мл	34,9 [29,6; 37,1]	22,8 [20,8; 29,9] $p_1 < 0,001$	12,9 [11,2; 19,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с ПИМ.

Установлено, что у пациентов с ХИБС уровень аннексина А5 был статистически значимо выше по сравнению с соматически здоровыми лицами. У пациентов с ИКМП уровень данного маркера был статистически значимо выше, чем у пациентов с ПИМ. При этом уровень Vcl-2 в исследуемых группах был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля, причем самые низкие показатели отмечались в группе пациентов с ИКМП. Таким образом, у пациентов с ПИМ и ИКМП имелся дисбаланс проапоптотического и противоапоптотического факторов крови, что требует более углубленного изучения этих факторов при данных заболеваниях.

В ходе нашего исследования было выявлено, что наличие ФПпост в исследуемых группах ассоциировано со статистически значимо более высоким уровнем маркера аннексина А5 по сравнению с лицами с правильным ритмом; и со статистически значимо более низкими показателями маркера Bcl-2 по сравнению с лицами с правильным ритмом.

Как при ПИМ, так и при ИКМП были выявлены более высокие значения уровня аннексина А5 у пациентов с более высоким ФК ХСН, что указывает на роль процессов апоптоза в прогрессировании ХСН. При этом у пациентов с ИКМП значение медианы уровня аннексина А5 статистически значимо превышает уровень данного маркера у пациентов с ПИМ с соответствующим ФК ХСН. Также было выявлено, что в группах пациентов как с ПИМ, так и с ИКМП снижение медианы уровня Bcl-2 ассоциируется с увеличением ФК ХСН.

Далее мы предприняли попытку изучить значение уровня маркеров апоптоза у пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от стадии ХСН. В группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. наблюдалось статистически значимое более выраженное повышение уровня аннексина А5, чем в группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - IIА ст. Самое высокое значение медианы уровня аннексина А5 отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст. Это указывает на роль апоптоза в прогрессировании не только клинических проявлений ХСН, но структурных изменений миокарда. В группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение уровня Bcl-2, чем в группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - IIА ст. Самое низкое значение медианы уровня Bcl-2 отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст.

На следующем этапе работы мы изучили уровень MR - proADM у соматически здоровых лиц, пациентов с ПИМ и ИКМП (таблица 2).

Таблица 2 - Уровень MR-proADM в исследуемых группах

Показатель/ Группа	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
MR-proADM, нмоль/л	0,51 [0,19; 0,6]	0,93 [0,57; 1,42] $p_1 < 0,001$	1,64 [1,22; 1,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с ПИМ.

Было выявлено, что в группе пациентов с ПИМ значение медианы уровня MR-proADM было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с ИКМП значение медианы уровня MR-proADM было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с ПИМ.

Далее мы предприняли попытку изучить результаты исследования уровня MR-proADM в группах пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от ФК ХСН. Было установлено, что у пациентов с ПИМ и ИКМП с ХСН более высокого ФК наблюдался более высокий уровень MR-proADM. При этом в группе ИКМП уровень MR-proADM был статистически значимо выше, чем у пациентов с ПИМ в подгруппах с ХСН с соответствующим ФК (таблица 3).

Наличие ФПпост в группах с ПИМ и ИКМП ассоциировано со статистически значимо более высокими уровнями MR-proADM по сравнению с лицами с правильным ритмом.

Также мы предприняли попытку изучить значение уровня MR-proADM в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН. В группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. наблюдалось статистически значимое более выраженное повышение уровня MR - proADM, чем в группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - II А ст. Самое высокое значение медианы уровня MR - proADM отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст.

Таблица 3 - Уровень MR-ргоADM в исследуемых группах в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
II	0,51 [0,19; 0,6]	n = 21 0,68 [0,57; 0,85] p ₁ <0,001	n = 8 1,48 [1,22; 1,66] p ₁ <0,001 p ₄ <0,001
III		n = 17 0,94 [0,73; 1,21] p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	n = 32 1,59 [1,40; 1,73] p ₁ <0,001 p ₂ =0,003 p ₄ <0,001
IV		n = 5 1,19 [1,11; 1,42] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,002	n = 7 1,79 [1,62; 1,99] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,003 p ₄ <0,001

Примечание: p₁ – с группой контроля; p₂ – с группой пациентов с ФК II ХСН в соответствующих группах; p₃ – с группой пациентов с ФК III ХСН в соответствующих группах; p₄ - с группой пациентов с ПИМ и соответствующим ФК ХСН.

У пациентов, как с ИКМП, так и с ПИМ, было выявлено статистически значимое повышение уровня NT - ргоBNP по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Однако у пациентов с ИКМП наблюдалось статистически значимое большее повышение уровня NT - ргоBNP, чем у пациентов с ПИМ, что отражает более выраженную при ИКМП дилатацию желудочков с растяжением его стенок (таблица 4).

Было выявлено, что в крови пациентов как с ИКМП, так и с ПИМ с ФПпост уровень NT - ргоBNP статистически

значимо превышает не только контрольные значения, но и показатели в группах пациентов с правильным ритмом.

Таблица 4 - Уровень NT – proBNP в исследуемых группах

Показатель/ Группы	Контрольная группа n=30	ПИМ n=47	ИКМП n=43
NT – proBNP, пг/мл	87 [49; 166]	194 [129; 484] $p_1 < 0,001$	719 [373; 2135] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с ПИМ.

Далее мы изучили уровень NT - proBNP в зависимости от ФК ХСН у пациентов с ИКМП и ПИМ. Установили, что чем выше ФК ХСН, тем выше значение медианы уровня NT - proBNP в исследуемых группах.

Далее мы изучили показатели уровня NT - proBNP в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН. Было выявлено, что в группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. наблюдалось статистически значимое более выраженное повышение уровня NT - proBNP, чем в группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - IIА ст. Причем самое высокое значение медианы уровня NT - proBNP отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст. Это указывает на наибольшие структурные изменения миокарда желудочков, сопровождающиеся их значительной дилатацией у пациентов данной группы.

Далее мы предприняли попытку выявить возможные корреляционные связи между уровнями маркеров апоптоза и параметрами ишемического анамнеза у пациентов с ИКМП и ПИМ. Так, у пациентов исследуемых групп (ПИМ и ИКМП) прослеживалась ассоциация повышения уровня аннексина А5 с ФК стенокардии ($r = 0,64$, $p < 0,001$; $r = 0,5$, $p < 0,001$) и длительностью ХИБС ($r = 0,3$, $p = 0,021$; $r = 0,6$, $p < 0,001$), отражающая роль ишемических процессов в миокарде в индукции апоптоза с угнетением антиапоптотических механиз-

мов. Также на процесс апоптоза и антиапоптотической регуляции оказывало влияние напряжение сдвига, опосредованное колебанием артериального давления, на что указывали выявленные ассоциации между уровнем систолического артериального давления (САД), длительностью гипертонического анамнеза и изучаемыми маркерами апоптоза у пациентов с ПИМ ($r = 0,45$, $p = 0,012$; $r = 0,32$, $p = 0,019$) и ИКМП ($r = 0,34$, $p = 0,009$). Было выявлено негативное влияние апоптотического дисбаланса (повышения аннексина А5 и снижения Vcl-2) на выраженность ХСН у пациентов исследуемых групп (ФК ХСН, дистанцию в 6МХТ, количество баллов по ШОКС). Обращала на себя внимание большая сила связей в группе пациентов с ИКМП, по сравнению с группой пациентов с ПИМ. Кроме того, в исследуемых группах прослеживались ассоциации между уровнем аннексина А5, Vcl-2 и эхокардиографическими параметрами ЛП, а также ЛЖ, отражающие роль апоптотических процессов в развитии геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с ПИМ и ИКМП. Причем, если у пациентов с ПИМ процесс апоптоза больше оказывает влияние на перестройку ЛП, то при ИКМП – больше опосредуют левожелудочковое ремоделирование, на что указывает большая сила корреляционных связей между изучаемыми показателями в группе пациентов с ИКМП.

У пациентов исследуемых групп (ПИМ и ИКМП) прослеживалась ассоциация повышения уровня MR-proADM с ФК стенокардии ($r = 0,68$, $p < 0,001$; $r = 0,79$, $p < 0,001$) и длительностью ХИБС ($r = 0,52$, $p < 0,001$; $r = 0,68$, $p < 0,001$), что является патогенетически обоснованным, поскольку выработка данного пептида, стимулятора неоваскуляризации, индуцируется гипоксией и ишемией. Также уровень данного пептида ассоциирован с уровнем САД (при ПИМ - $r = 0,58$, $p < 0,001$) и длительностью гипертонического анамнеза (при ПИМ - $r = 0,56$, $p < 0,001$; и ИКМП - $r = 0,59$, $p < 0,001$). Была выявлена ассоциация повышения уровня MR-proADM и вы-

раженности ХСН у пациентов исследуемых групп (ФК ХСН, дистанция в 6МХТ, количество баллов по ШОКС). У пациентов с ПИМ повышение MR-proADM ассоциировано с перестройкой ЛП, а при ИКМП – взаимосвязано с процессами как левопредсердного, так и левожелудочкового ремоделирования.

Далее при помощи пошаговой логит - регрессии проводился отбор факторов-предикторов для создания прогностического алгоритма с наибольшей точностью предсказания.

В качестве исхода в алгоритме рассматривались два варианта развития событий (течения ХСН за 3 года): 1 - заболевание стабильно, 2 - наблюдается увеличение ФК по ХСН как минимум на 1 пункт.

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

$z=2,985* \text{Аннексин A5}+6,222* \text{MR-proADM} +1,181* \text{ФПпост}-21,363$

- p - вероятность прогрессирования ХСН за 3 года у пациентов с ПИМ;

- MR-proADM – уровень среднерегионарного фрагмента про-адреномедуллина;

- ФПпост – наличие (2) или отсутствие (1) постоянной формы фибрилляции предсердий;

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

Пороговый уровень аннексина А5, значимый для прогноза прогрессирования ХСН, составил 4,2 нг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила $0,59 \pm 0,043$ [0,43 – 0,78] (p = 0,031). Пороговый уровень MR-proADM, значимый для прогноза прогрессирования ХСН, составил 0,89 нмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила $0,57 \pm 0,043$ [0,41 – 0,66] (p = 0,042).

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

$z = \text{NT-proBNP} * 0,83 + \text{АннексинА5} * 3,231 * \text{MR-proADM} * 27,726 - 96,51$

- p - вероятность прогрессирования ХСН за 3 года у пациентов с ИКМП;

- NT-proBNP – уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В;

- MR-proADM – уровень среднерегионарного фрагмента про-адреномедуллина;

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

Оценка его алгоритма производилась с использованием OmnibusTest ($\chi^2=30,967$, $df=1$; $p<0,001$), результаты которого указывают на статистическую значимость модели.

Пороговый уровень NT-proBNP, значимый для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП, составил 477 пг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила $0,56 \pm 0,038$ [0,33 – 0,67] ($p = 0,042$). Пороговый уровень аннексина А5, значимый для прогноза прогрессирования ХСН, составил 4,57 нг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила $0,58 \pm 0,041$ [0,39 – 0,75] ($p = 0,036$). Пороговый уровень MR-proADM, значимый для прогноза прогрессирования ХСН, составил 1,44 нмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила $0,56 \pm 0,045$ [0,44 – 0,71] ($p = 0,037$).

Выводы

1. При перенесенном в прошлом инфаркте миокарда и ишемической кардиомиопатии было выявлено статистически значимое повышение уровня аннексина А5 и снижение уровня Bcl – 2, что отражает наличие апоптотического дисбаланса. Уровни маркеров апоптоза аннексина А5 и Bcl – 2 зависят от стадии и функционального класса хронической сердечной недостаточности, а также от наличия постоянной формы фибрилляции предсердий.

2. При перенесенном в прошлом инфаркте миокарда и ишемической кардиомиопатии было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) повышение уровня MR-proADM по срав-

нению с группой соматически здоровых лиц. Уровень маркера апоптоза MR-proADM зависит от наличия постоянной формы фибрилляции предсердий, а также от стадии и функционального класса хронической сердечной недостаточности, что позволяет отнести его к диагностическим маркерам объективизации тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

3. Установлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня NT - proBNP у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня NT – proBNP при ишемической кардиомиопатии, по сравнению с группой пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, что отражает более выраженную при ишемической кардиомиопатии дилатацию желудочков с растяжением его стенок. Наиболее высокие показатели были у пациентов с ишемической кардиомиопатией с ХСН IIБ – III ст., что указывает на наибольшие структурные изменения миокарда желудочков, сопровождающиеся их значительной дилатацией у пациентов данной группы. Доказано, что чем выше функциональный класс хронической сердечной недостаточности, тем выше значение медианы уровня NT - proBNP в исследуемых группах.

4. У пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией выявлена связь уровней маркеров апоптоза (аннексина A5, Bcl - 2 и MR-proADM) с функциональным классом стенокардии и длительностью хронической ишемической болезни сердца ($r=0,6$, $p < 0,001$) ($r=0,5$, $p < 0,001$) соответственно, длительностью гипертонического анамнеза. Выявлены ассоциации между уровнем аннексина A5, Bcl - 2 и эхокардиографическими параметрами левых отделов сердца, отражающие роль апоптотических процессов в развитии геометрической перестройки

левых отделов сердца у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

5. Разработаны алгоритмы прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией. С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения аннексина A5 и MR-proADM для прогноза прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать к использованию в практическом здравоохранении алгоритмы прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

2. Использовать пороговые значения аннексина A5 и MR-proADM, определенные с помощью ROC-анализа для прогноза прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Мухамбетова, Г. Н. Уровень сердечного пептида NT-proBNP 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.
2. 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>.

3. Мухамбетова, Г. Н. 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.
4. Мухамбетова, Г. Н. Уровень маркеров апоптоза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, осложненными хронической сердечной недостаточностью / Г. Н. Мухамбетова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28963>.
5. Мухамбетова, Г. Н. Математический алгоритм прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Г. Н. Мухамбетова, Л. П. Воронина, О. С. Полунина, Д. С. Тарасочкина, Е. А. Попов, Е. А. Полунина, П. Н. Воронина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29280>.
6. Мухамбетова, Г. Н. 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.
7. Мухамбетова, Г. Н. The effect of associated chronic obstructive disease lungs on the indicators of precursor of naturauretic peptide type B and proadrenomedullin among patients with ischemic cardiomyopathy / Е. 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, num. 1. – P. 106-108.
8. 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, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова // Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2016. – С. 94-95.
9. Мухамбетова, Г. Н. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Мухамбетова, Г. Н. Изменение уровня проадреномедуллина у пациентов с ишемической кардиомиопатией в зависимости от наличия у них постоянной формы фибрилляции предсердий / Г. Н. Мухамбетова, Е. И. Мясоедова // Сборник тезисов 6 съезда терапевтов Сибири. – Новосибирск, 2018. – С. 63-64
13. Мухамбетова, Г. Н. Оценка уровня маркеров апоптоза при хронической ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Г. Н. Мухамбетова, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, П. Н. Воронина // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств. – Астрахань, 2019. – С. 153-155.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИКМП	- ишемическая кардиомиопатия
ЛП	- левое предсердие
ЛЖ	- левый желудочек
ПИМ	- перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
САД	- систолическое артериальное давление
СФВ ЛЖ	- сохраненная фракция выброса левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ФПпост	- фибрилляция предсердий постоянная форма
ХИБС	- хроническая ишемическая болезнь сердца
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния
Vcl-2	- В клеточная лимфома - 2
NT-proBNP	- N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа В
MR-proADM	- среднерегионарный фрагмент проадреномедуллина
6МХТ	- тест с 6 минутной ходьбы

МУХАМБЕТОВА ГУЛЬНАЗ НАСИХАТОВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
АПОПТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

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