

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

На правах рукописи

МУХАМБЕТОВА Гульназ Насихатовна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Специальность 14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Воронина Людмила Петровна

АСТРАХАНЬ – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Роль апоптоза в патогенезе сердечно – сосудистой патологии	15
1.2. Проапоптотические и противоапоптотические маркеры апоптоза	17
1.3. Маркеры апоптоза при сердечно - сосудистых заболеваниях по данным отечественных и зарубежных ученых	20
1.4. Современные представления об адреномедуллина. Роль адреномедуллина при сердечно - сосудистых заболеваниях	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Общая характеристика исследования	32
2.2. Дизайн исследования и характеристика пациентов с хронической ишемической болезнью сердца	32
2.3. Методы исследования	36
2.3.1. Общеклинические методы исследования	36
2.3.2. Специальные биохимические методы исследования	37
2.3.3. Эхокардиографическое исследование	37
2.4. Статистическая обработка материалов	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40
3.1. Диагностическое значение иммуноферментного исследования маркеров апоптоза при хронической ишемической болезни сердца	40
3.2. Диагностическая значимость иммуноферментного анализа среднерегинарного фрагмента проадреномедуллина у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией	50
3.3. Иммуноферментный анализ N – терминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа - В в исследуемых группах	54
3.4. Корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем маркеров апоптоза	60

в исследуемых группах

3.5. Корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем проадреномедулина в исследуемых группах	69
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ В ПРОШЛОМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	75
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	80
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Единственной наиболее распространенной причиной смерти в развитых странах мира является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на которую приходится примерно одна на каждые пять смертей. Заболеваемость, смертность и социально-экономическое значение этого заболевания делают своевременную точную диагностику и экономически эффективное управление ИБС чрезвычайно важными. Новые методы визуализации, фармакологическое лечение и инвазивные (чрескожные и хирургические) вмешательства произвели революцию в современном лечении пациентов с хронической ИБС (ХИБС) [3; 5; 8; 9; 15; 102].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ХИБС поражает 16,8 миллиона человек в Соединенных Штатах. Предполагаемая прямая и косвенная экономическая стоимость лечения в США в 2018 году составляла 165,4 миллиарда долларов [58; 79]. Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) становятся пандемией. Установлено, что ИБС (включая острый ИМ (ОИМ)) является причиной примерно половины сердечно-сосудистых смертей [89; 91; 103; 104]. Согласно прогнозам, в 2030 году смертность от сердечно-сосудистой патологии достигнет 23,4 млн. Кроме того, в развивающихся странах ССЗ имеют тенденцию поражать людей в более молодом возрасте и, таким образом, могут негативно влиять на рабочую силу и экономическую производительность [14; 24; 33; 43; 105].

Известно, что ИБС представляет собой патологический процесс, характеризующийся накоплением атеросклеротических бляшек в эпикардиальных артериях, будь то обструктивные или необструктивные. Этот процесс может быть изменен путем корректировки образа жизни, фармакологической терапии и инвазивных вмешательств, направленных на достижение стабилизации или регрессии заболевания [48; 49; 56; 67; 80]. Заболевание может иметь длительные стабильные периоды, но также может стать нестабильным в любое время, как

правило, из-за острого атеротромботического явления, вызванного разрывом бляшки или эрозией. Тем не менее, заболевание является хроническим, чаще всего прогрессирующим и, следовательно, серьезным, даже в клинически очевидно молчаливых периодах [9; 12; 16; 25].

Динамический характер процесса ИБС приводит к различным клиническим проявлениям, которые удобно классифицировать как острые коронарные синдромы или хронические коронарные синдромы. Одной из наиболее тяжелых и клинически выраженных форм ХИБС является ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) [4; 28; 44; 57], которая ассоциируется со снижением переносимости физических нагрузок, ухудшением качества жизни, увеличением частоты госпитализаций и высокой летальностью пациентов [2; 17; 50; 70; 90].

Термин «ишемическая кардиомиопатия» первоначально использовался для описания клинического синдрома, который неотличим от первичной застойной кардиомиопатии, но обусловлен тяжелой диффузной болезнью коронарной артерии. Термин был расширен для включения большей категории заболеваний миокарда, вторичных по отношению к заболеванию коронарной артерии [29; 46; 51; 68; 73; 132].

Прогноз любой ИКМП связан, прежде всего, со степенью желудочковой дисфункции и степенью ИБС. При ИКМП наблюдается значительное нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), при этом фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) составляет менее 40% [53; 63; 66; 71; 81; 83]. Предыдущие инфаркты миокарда (ИМ) с последующим ремоделированием желудочков приводят к необратимой потере ткани миокарда. У этих пациентов не происходит восстановления сократительной функции, даже при коронарной реваскуляризации, поскольку инфарктная ткань больше не жизнеспособна [4; 19; 30; 34; 52].

Известно, что ИКМП имеет спектр клинических изменений, которые в конечном итоге приводят к застойной сердечной недостаточности [35; 54; 65; 69]. В Российской Федерации распространенность терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН), III—IV функционального класса (ФК) по

НУНА (Нью-Йоркская ассоциация сердца) составляет 2,1% населения (2,4 млн. человек). У стационарных больных в возрасте до 60 лет самой частой причиной ХСН является перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ПИМ), с последующим нарушением систолической функции ЛЖ [1; 2; 5; 31; 38; 93]. При этом отмечается постоянный рост заболеваемости ХСН и увеличение расходов на борьбу с этой патологией. Предсказание отдаленного прогноза жизни больных, перенесших ИМ, является непростой задачей, в первую очередь потому, что количество исследований, отслеживающих отдаленные исходы (1 год и более) у репрезентативных выборок больных, ограничено [7; 18; 40; 74]. В России исследования по изучению отдаленной выживаемости больных с ПИМ немногочисленны и не всегда соответствуют требованиям доказательной медицины [1; 6; 37; 39; 78; 88].

В настоящее время активно обсуждается роль маркеров апоптоза в развитии острых форм ИБС и прогнозирования повторных коронарных событий у пациентов, перенесших ИМ.

Следовательно, медицинская и социальная значимость данной проблемы не вызывает сомнений. Указанные обстоятельства определяют необходимость улучшения профилактических и лечебных мероприятий при ХИБС, в основе которых лежит уточнение механизмов развития и прогрессирования заболевания и совершенствование методов его диагностики.

Вышесказанное говорит о необходимости дальнейшего изучения и развития этого важнейшего направления, а также поиска новых и перспективных маркеров. На роль, которых в настоящее время претендуют маркеры апоптоза, диагностическая и прогностическая значимость, которых требует подтверждения и уточнения.

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

Степень разработанности темы исследования

Накопленная на сегодняшний день литература по изучению различных аспектов развития, диагностики и лечения ХИБС, а именно ИКМП и ПИМ не 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 [54; 69].

Результаты исследований по определению уровня маркеров апоптоза при ПИМ и оценки их клинико-прогностического значения малочисленны, противоречивы и требуют дополнения [41; 120; 136].

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 (Вс1 - 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 [117; 161].

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 A5 и Bcl - 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 про-адреномедуллина (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-B (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 A5, 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 A5 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 делает эти пептиды привлекательными терапевтическими мишенями для широкого спектра сердечных заболеваний.

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, 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-проADM 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 A5, Bcl - 2 и эхокардиографическими параметрами левого предсердия (ЛП), а также 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 работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования,

которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

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.

Основные положения диссертации представлены на II съезде терапевтов республики Саха (Якутск, 2016); международной научно-практической конференции «Новая наука: опыт, традиции, инновации» (Омск, 2016); международной научно-практической конференции «Новая наука: современное состояние и пути развития» (Оренбург, 2016); XI национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016); VI съезде терапевтов Сибири (Новосибирск, 2018); IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств (Астрахань, 2019) и обсуждены на проблемной комиссии и межкафедральном заседании с участием кафедр ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ – кардиологии ФПО, госпитальной терапии, факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, пропедевтики внутренних болезней, внутренних болезней педиатрического факультета, медицинской реабилитации.

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.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс следующих кафедр ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России: медицинской реабилитации, поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины; используются при проведении лекций и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами и врачами; включены в изданные учебные пособия; внедрены в практическую деятельность ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница». Результаты внедрения подтверждены актами.

Личный вклад автора

Основной вклад соискателя заключается в планировании, организации и проведении исследований по всем разделам диссертации, в оформлении цели и задач, определении объёма и формировании методов исследования, обработке первичных данных, накоплении клинического материала, статистической обработке результатов, а также в анализе обобщённых материалов и подготовке публикаций, написанных по теме диссертации.

Связь 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль апоптоза в патогенезе сердечно – сосудистой патологии

Долгое время некроз рассматривался как единственная причина гибели клеток в организме при ИМ. Теперь, недавние исследования показывают, что апоптоз также играет определенную роль в процессе повреждения тканей после ИМ [10; 45; 75].

Хотя и некроз, и апоптоз приводят к гибели клетки, они различаются несколькими морфологическими, клеточными, регуляторными особенностями [11; 36; 55].

Некроз характеризуется быстрой потерей клеточного гомеостаза, быстрым набуханием в результате накопления воды и электролитов, ранним разрывом плазматической мембраны, и нарушением клеточных органелл. В результате разрыва мембраны с последующей утечкой широкого массива из клеточного материала, некроз вызывает воспалительную реакцию [32; 61; 82].

Апоптоз или запрограммированная гибель клеток, в отличие от некроза, сильно отрегулированный и требующий энергии процесс. Апоптоз характеризуется усадкой клетки и ядра. Ядерный хроматин конденсируется в резко очерченные массы и, в конце концов, распадается. Затем ячейка отсоединяется от окружающей ткани. На данном этапе образуются апоптотические тела, содержащие конденсированные клеточные органеллы и ядерные фрагменты. Эти тела апоптоза либо быстро фагоцитируются соседними клетками или подвергаются деградации, что напоминает некроз в процессе, называемом вторичным некрозом. Однако, апоптоз как известно, не вызывает воспалительного процесса [60; 76; 108]. Таким образом, было предложено, что возможно, термины некроз и апоптоз следует переопределить как "пассивная гибель клеток" и "активная клеточная смерть", соответственно [154].

Апоптоз является строго регламентированной, энергозависимой, программой, посредством которой клетка активирует сигнальный каскад, который приво-

дит к гибели клеток, не вызывая воспалительной реакции. Апоптоз опосредуется двумя эволюционно значимыми путями: внешняя и внутренняя гибель клеток. Внешний путь активируется при помощи лигандов, таких как Fas-лиганд и фактора некроза опухоли, которые связываются со своими родственными рецепторами на плазматической мембране. Это вызывает гомотримеризацию рецептора и вербовку специфического адаптера, таких как Fas-ассоциированный домен смерти и прокаспаза-8, превращающийся в индуцирующий смерть сигнальный комплекс. Это, в свою очередь, приводит к активации инициатора каспазы-8, которая впоследствии активирует эффекторные каспазы [95; 107].

При внутреннем пути апоптоза, митохондрия играет центральную роль в интеграции и выполнении широкого спектра апоптотических сигналов, в том числе потеря факторов роста, гипоксия, окислительный стресс и повреждение ДНК. Митохондрии обеспечивают энергию, которая требуется для выполнения апоптотической программы и выпуска проапоптотических белков, таких как цитохром С, эндонуклеаза G и апоптоз-индуцирующий фактор. Высвобождение цитохрома С приводит к апоптотическому протеазоактивирующему процессу, опосредованному активацией инициатора каспазы-9, которая в свою очередь активирует эффекторные каспазы. Таким образом, при внешнем и внутреннем путях разные инициаторные каспазы, но сходятся они на уровне эффекторных каспаз. Каспаза-3 - это белок, который регулирует апоптоз, индуцируя расщепление ключевых клеточных белков и изменяет цельность клетки. Ролью каспазы-3 в процессе апоптоза является активация стадии клеточной смерти в нетравматическом порядке. Активация каспазы-3 является еще одним путем к апоптозу. Эндонуклеаза G и индуцирующий апоптоз фактор транслоцируются из митохондрий в ядро во время апоптоза и способны индуцировать фрагментацию ДНК независимо от каспаз [94; 149; 157].

В образцах миокарда полученных от пациентов, умерших от ОИМ было выявлено, что в дополнение к явному некрозу, множество миоцитов подвергаются апоптозу во время ишемии/реперфузионного повреждения. Исследования миоци-

тов желудочков сердца у этих пациентов доказали, что апоптоз играет определенную роль в процессе клеточной гибели кардиомиоцитов [151].

Ранее сообщалось, что апоптоз миокарда клетки связан с развитием и прогрессированием ХСН и с ремоделированием желудочков [98; 99; 100]. Апоптоз уменьшает количество клеток миокарда, снижающих сократительную способность миокарда, что поддерживает роль апоптоза в развитии и прогрессировании ХСН. Потеря сердечных миоцитов через апоптоз, как полагают, способствует непрерывному снижению желудочковой функции при ХСН. Апоптоз был вовлечен в гибель миоцитов сердца при кардиомиопатии, ишемии миокарда-реперфузии, застойной сердечной недостаточности [106; 110; 145].

Хотя в этих исследованиях был показан огромный прогресс в нашем понимании клеточной смерти, физиологические и биохимические факторы которые приводят к потере сердечных миоцитов при различных сердечных заболеваниях остаются неясными. Тем не менее, лучшее понимание апоптотического процесса в миокарде является явно важным, так как это может привести к идентификации терапевтической стратегии.

1.2. Проапоптотические и противапоптотические маркеры апоптоза

Апоптоз, вызванный ишемией-реперфузией миокарда, приводит к различным (внутри) клеточным изменениям, включая потерю асимметричного распределения фосфолипидов в плазматической мембране. Обычно холинсодержащий липидный фосфатидилхолин присутствует как на внешней, так и на внутренней мембранной пластинке, в то время как аминокислотосодержащие фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин, концентрируются на внутренней мембранной пластинке жизнеспособных клеток. Во время раннего апоптоза и активации воспалительных клеток, фосфатидилсерины экстернализируются к внешней поверхности клетки в результате активированного протеолитического фермента каспазы-3, где она функционирует как «съесть меня» сигнал, чтобы обеспечить раннее распознавание и фагоцитоз [77; 87; 96; 130; 137].

Аннексины представляют собой семейство фосфолипидсвязывающих белков и, в частности, аннексин А5 связывается обратимо, специфически и с высоким сродством к фосфатидилсерин-экспрессирующим клеткам [22; 77; 121; 145].

В дополнение обнаруженным антитромботическим эффектам аннексина А5 также известно, что он обладает возможными диагностическими свойствами для визуализации гибели клеток, включая оценку уязвимости атеросклеротических бляшек [21; 23; 114; 130].

Внутренний путь апоптоза регулируется членами семейства Bcl - 2. Это семейство состоит из про-и антиапоптотических белков. Антиапоптотические элементы, такие как Bcl - 2 и Bcl - XL, способствуют выживанию клеток путем ингибирования функции проапоптотического белка. Антиапоптотические белки семейства Bcl - 2 защищают клетки от многих различных апоптотических стимулов и очень важны для клетки в процессе выживания. Интересно, что в некоторых обстоятельствах, Bcl - 2 и Bcl - XL являются мишенями для каспаз, и при расщеплении их белки превращаются в проапоптотические молекулы, которые способны индуцировать высвобождение цитохрома С [127].

Проапоптотические члены могут быть разделены на две структурно различные подсемейства: Bax и Bak. Они структурно похожи на антиапоптотические белки. Анти-и проапоптотические белки семейства Bcl - 2 могут быть обнаружены в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и ядерной оболочке. Bax и Bak полностью устойчивы к апоптотическим стимулам, которые активируют внутренний путь. Митохондрии - это динамичные органеллы, которые постоянно находятся в процессе деления и слияния для адаптации к изменяющимся условиям. Несколько недавних исследований показали, что морфология митохондрий изменяется во время апоптоза, в результате чего образуются небольшие круглые митохондриальные фрагменты. Было сообщено, что сверхэкспрессия Bcl - 2 или Bcl - XL предотвращает транслокацию и активацию Bax и Bak.

Способность Bax блокировать апоптоз критически зависит от соотношения Bcl - 2 к Bax. Когда Bcl - 2 находится в избытке, образуются гетеродимеры Bax /

Bcl - 2 и клетки защищаются. Однако, когда Bax преобладает, образуются гомодимеры Bax, и клетки становятся восприимчивы к программированной гибели.

Протеины семьи Bcl - 2 собираются на наружной митохондриальной мембране и играют роль в регулировке апоптоза. Проапоптотические Bax и Bak претерпевают конформационные изменения и Bax транслоцируется из цитозоля в митохондрии через гомо-олигомеризацию.

Соотношение Bax / Bcl - 2 является мерой уязвимости клетки к апоптозу, более высокое соотношение Bax/Bcl - 2 ассоциировано с большей уязвимостью к апоптотической активации [147; 151].

Интересно, что в экспериментальном исследовании Imahashi K. и соавторов, сообщается о том, что у трансгенных мышей сверхэкспрессируется Bcl - 2 в сердце, снижается показатель аденозинтрифосфата во время ишемии, это, предполагает, что Bcl - 2 может обеспечить защиту миокарда путем ингибирования потребления гликолитической генерации аденозинтрифосфата [124; 143; 161].

Проапоптотические белки Bcl - 2 были вовлечены в патогенез различных заболеваний сердца, в том числе гипертрофии миокарда, ИМ и ХСН. Например, хроническая гипоксия, растяжение и хроническая перегрузка давлением вызывала значительный апоптоз в сердцах крыс, который коррелировал с повышением уровня Bax и понижением уровня Bcl - 2 [117; 136; 153].

Также отмечается о том, что ишемия-реперфузия индуцирует значительное повышение уровня проапоптотических «плохих» белков и снижение уровня антиапоптотических белков Bcl - 2 и Bcl - XL [120; 142].

Антиапоптотические белки Bcl - 2 обладают терапевтическим потенциалом при сердечных заболеваниях, доказано, что они защищают клетки миокарда от различных стрессов. Было показано, что Bcl - 2 блокирует p53-опосредованный апоптоз в сердечных миоцитах, увеличивает кальциевый порог для проницаемости переходного отверстия поры в митохондрии сердца, и ингибирует гипоксию-реоксигенационноиндуцированный апоптоз в кардиомиоцитах [116; 123; 131].

В настоящее время принято считать, что апоптоз происходит в сердце человека при различных патологических состояниях, в том числе при ОИМ, аритмо-

генной дисплазии желудочков, полной блокаде сердца, атеросклерозе, а также в терминальной стадии дилатационной кардиомиопати (ДКМП) [41; 111] и гипертрофической кардиомиопатии [13; 42; 47; 112]. Становится очевидным, что белки семейства Bcl-2 играют важную роль, занимая центральную роль в регуляции апоптоза в сердечно-сосудистой системе (ССС). В сердце человека было показано, что соотношение про-и антиапоптотических белков Bcl - 2 при различных патологических процессах, таких как ИМ, ДКМП и ИБС, происходит сдвиг в сторону проапоптоза [86; 113; 119; 128].

Таким образом, клинический интерес изучения различных стратегий предотвращения потери сердечных миоцитов не вызывает сомнений. Поскольку белки семейства Bcl - 2 имеют потенциал влияния на множественные механизмы повреждения сердца, включая ишемию, дисрегуляцию кальция и окислительные процессы, эти белки остаются привлекательными терапевтическими мишенями для широкого спектра сердечных заболеваний. Чтобы получить дальнейшее представление о возможных биохимических механизмах, которые приводят к апоптозу, мы исследовали экспрессию белка Bcl - 2, аннексина A5.

1.3. Маркеры апоптоза при сердечно - сосудистых заболеваниях по данным отечественных и зарубежных ученых

В настоящее время представляется актуальным и перспективным изучение уровня маркеров апоптоза при сердечно - сосудистых патологиях.

Бузиашвили Ю. И. и соавторы, изучили функциональное состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде при использовании различных методик коронарного шунтирования и оценили роль механизмов апоптоза в развитии послеоперационной миокардиальной дисфункции. Оценка динамики показателей оксидантного стресса, маркеров апоптоза и некроза миокарда в раннем послеоперационном периоде показала, что у пациентов с ИБС выявилось более выраженное нарушение антиоксидантной защиты, а также снижение экспрессии антиапо-

птотического белка Bcl – 2 и определялась тенденция к увеличению высвобождения цитохрома C. Это определяет взаимосвязь развития оксидантного стресса с инициацией процесса апоптоза и послеоперационным снижением сократимости миокарда. Таким образом, была выявлена взаимосвязь маркеров апоптоза и повреждения миокарда с развитием острой сердечной и полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [18].

Wang Y. и соавторы, проводя исследование на крысах, изучали маркеры апоптоза миокарда, в частности, соотношение Bax / Bcl - 2 и уровня каспазы-3. Авторы предполагают, что при ИМ могут активироваться проапоптотические пути, однако, регуляторные механизмы, лежащие в основе апоптоза в миокарде, остаются непонятными. Это исследование также показало, что соотношение Bax / Bcl - 2 отражает модулирующие механизмы апоптоза, связанного с прогрессированием заболевания. Коэффициент Bax / Bcl - 2 может служить независимым прогностическим маркером терапевтического ответа и заслуживает дальнейшего изучения [159; 160].

Bogomolovas J. и соавторы, изучая индукцию анкиринового повторного домена 1 (ANKRD1) при ДКМП, выявили, что данный маркер ассоциирован с прогрессированием сердечной недостаточности. Ими доказано, что ANKRD1 действует как антиапоптотический фактор. Также авторы предположили, что снижение сократимости миокарда в конечной стадии связано с белками, участвующими в механизмах апоптоза. Они оценили уровни проапоптотического маркера Bax и антиапоптотического маркера Bcl - 2, коэффициент определяющий склонность ткани к апоптозу и количество активной каспазы-3. Корреляционная связь высокой силы прослеживалась между сократимостью миокарда и уровнем антиапоптотических маркеров и указывала на их роль в антиапоптотическом ответе, наблюдаемом в конечной стадии ДКМП [122].

В исследовании Rob C. M. de Jong с соавторами выявлено, что при ИМ определяется повышенный уровень эндогенного аннексина A5 в плазме крови. Ими обнаружено, что кардиомиоциты экспрессируют фосфотидилсерин на своей клеточной поверхности не менее 6 часов. Введение экзогенного аннексина A5

приводило к восстановлению сарколеммальной асимметрии фосфотидилсерина, тем самым оказывая антиапоптотические и противовоспалительные эффекты, что обеспечивает возможную роль рекомбинантного человеческого аннексина А5 в качестве терапевтического агента для уменьшения постишемического ремоделирования ЛЖ и улучшения сердечной функции [146].

Выполняя экспериментальное исследование на мышах Niu J. и соавторы, продемонстрировали апоптоз моноклеарных клеток при развитии сердечной недостаточности. Авторами была подтверждена гипотеза, что *in vivo* селективное ингибирование апоптоза моноклеарных клеток сохранит сердечную структуру и функцию, и улучшит выживание в этой модели мышей. Было выявлено, что экспрессия Bcl - 2 в моноцитах приводит к превосходной сохранности структуры миокарда, сердечной функции и значительному увеличению выживаемости трансгенных мышей. Доказано, что это было связано с ингибированием апоптоза моноклеарных клеток, нормализацией уровня циркулирующего С-реактивного белка, ослаблением клеточной инфильтрации, активацией макрофагов и продукцией провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли - α , интерлейкина - 1b, интерлейкина - 6 и в сердцах. Все эти результаты показали, что гиперэкспрессия Bcl - 2 в моноцитах может ослабить прогрессирование кардиомиопатии. Таким образом, результаты показывают, что апоптоз воспалительных клеток способствует развитию ССЗ [151].

Yong W. с соавторами в своем исследовании пришли к выводу, что нарушение регуляции Bcl - 2 и специфических микро-РНК может играть ключевую роль в патогенезе ДКМП. Было выявлено, что выраженность фиброза значительно увеличивается в верхушке левого и правого желудочков у пациентов с ДКМП. Белок Bcl - 2 является одним из основных регуляторов апоптоза. Было установлено значительное увеличение экспрессии Bcl - 2 и интенсификации апоптоза в верхушках левого и правого желудочков у пациентов с ДКМП. Поскольку апоптоз оказывает влияние на прогрессирование сердечной недостаточности и снижение функции желудочков, увеличение экспрессии Bcl - 2 может указывать на наличие компенсаторного механизма у пациентов с ДКМП. Таким образом, авторы пришли к вы-

воду, что изучаемые маркеры, могут представлять собой новый класс терапевтических мишеней для ССЗ [164].

Mahboob A. Khan и соавторы выявили высокие уровни проапоптотических и антиапоптотических белков семейства Bcl - 2 у пациентов с ИБС и ДКМП. В обеих группах, ИБС и ДКМП, наблюдались повышенные уровни Bcl - 2, Bcl - XL, Bak и Bax. Кроме того, в группе с ИБС продемонстрировано значительное увеличение Bax, по сравнению с группой пациентов с ДКМП. Увеличение антиапоптотических протеинов, Bcl - 2 и Bcl - XL, предполагает возможный сопутствующий компенсаторный антиапоптотический механизм у пациентов с сердечной недостаточностью [138].

Вопросы, является ли повышенный апоптоз основной причиной сердечной недостаточности или является вторичным по отношению к еще неизвестным процессам, остаются не раскрытыми.

Изучая процесс апоптоза в скелетной мышце пациентов с ХСН, G. Vescovo и соавторы, пришли к выводу, что в большей степени апоптоз выражен у пациентов с ХСН, по сравнению с пациентами без ССЗ. Было выявлено уменьшение Bcl - 2, которое играет защитную роль, при значительном увеличении уровня каспазы-3 [158].

Wenxiu Liu C. D. и соавторы, изучая экспрессию воспалительных цитокинов и маркеров апоптоза у пациентов с ХСН, вызванной ИБС, гипертонической болезнью и кардиомиопатиями, выявили значительное повышение уровней интерлейкина - 1b, микро-РНК, интерлейкина - 6 и фактора некроза опухоли - α , а также Bax по сравнению с контрольной группой; уровень Bcl - 2 был значительно ниже. Не было существенных различий в уровнях экспрессии воспалительных цитокинов, Bcl - 2, Bax у пациентов с ИБС, гипертонической болезнью или кардиомиопатиями. Уровни экспрессии интерлейкина - 1b, микро-РНК, интерлейкина - 6 и фактора некроза опухоли - α , Bax в мононуклеарах периферической крови были значительно связаны со стадией ХСН и негативно коррелировали с функцией сердца. Уровень экспрессии Bcl - 2 положительно коррелировал с ФВ ЛЖ [145].

Изучая роль Bcl - 2 в нарушении ангиогенеза у пожилых людей с ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями, Makі Uraoka и соавторы, определили, что значение Bcl - 2 заметно уменьшилось, при этом окислительный стресс митохондрий был значительно увеличен в стареющих эндотелиальных клетках. Таким образом, они пришли к выводу, что Bcl - 2 играет критическую роль в регулировании митохондриального окислительно-восстановительного состояния в эндотелиальных клетках, и, соответственно, потеря Bcl - 2 в процессе старения усугубляет нарушение ангиогенеза [155].

Krijnen J. и соавторы, изучая апоптоз при ишемии и ИМ, по данные иммуногистохимического исследования биоптатов, выявили, что Bcl - 2, являющийся ингибитором апоптоза, не выявляется в тканях зоны некроза миокарда, но выражен в кардиомиоцитах, окружающих зоны инфаркта в острую фазу. Чрезмерная экспрессия Вах была обнаружена у двух из пятнадцати больных в острой стадии ИМ (от шести часов до 20 дней после начала ИМ). В поздние стадии (более месяца от начала ИМ) избыточная экспрессия Вах была обнаружена у 10 из 12 пациентов, преимущественно в областях, прилегающих к зоне инфаркта. В этих областях экспрессия Bcl - 2, присутствовавшая в острой стадии, исчезла. Увеличение коэффициента Вах / Bcl - 2 указывает на апоптотическую гибель клеток в данных областях в поздние стадии ИМ [133].

В исследовании Akbarzadeh R. и соавторов, было показано, что апоптоз вовлечен в неблагоприятное ремоделирование ЛЖ при ОИМ. Они изучали сывороточные уровни белка p53 и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, а также экспрессию белка p53, Вах и Bcl - 2 после начала ОИМ. Таким образом, у пациентов с ОИМ уровень белка p53 и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови был повышен по сравнению со здоровыми людьми. Также, уровень Вах был повышен, а уровень Bcl - 2 был уменьшен. В совокупности полученные данные свидетельствовали о возможности использования белка p53 и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина как маркеров апоптоза и повреждения ДНК после ОИМ. Результаты исследования указывают на возможность терапевтического вмешательства у пациентов в период восстановления после ОИМ [108].

Маншарипова А. Т. и соавторы, изучая показатели иммунитета и апоптоза у пациентов с ИБС, выявили, что у них не наблюдалось выраженного снижения CDS, CD4 лимфоцитов периферической крови, при этом отмечалась высокая экспрессия CD 95⁺ лимфоцитов. Это они объясняли наличием достаточно высокого содержания Fas рецептора крови, который, играет роль сдерживающего фактора, ограничивающего избыточный апоптоз лимфоцитов. Содержание противоапоптотического фактора крови - Bcl - 2 - у пациентов с ИБС было в 1,44 раза ниже [64].

Васина Л. В. в своем исследовании продемонстрировала, что при остром коронарном синдроме с гипертонической болезнью, происходит активация антиапоптотических процессов, снижающих тромбогенный потенциал эндотелиоцитов сосудов [20].

Лукьянова М. Е. и соавторы, также выявили несомненную роль апоптоза при ишемии миокарда, особенно в первые 6 часов болевых симптомов; указали на влияние клеточной смерти на ремоделирование миокарда [59].

В своем исследовании Новиков В. В. и соавторы отметили, что происходит увеличение экспрессии гена sFas (ген апоптоза) с первых дней развившегося ИМ. В ходе лечения элькарсом у пациентов происходила нормализация уровней экспрессии генов, хотя в полной мере нормализации за этот срок не произошло [72].

Montoro - García S. и соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что количество микрочастиц аннексина A5 является ценным признаком острого декомпенсированного состояния при систолической сердечной недостаточности [139].

Kim M. K. и соавторы измеряли уровни каспазы - 3 p17, каспазы – 1 p20 и сердечного тропонина во время кардиоплегии для измерения сохранности миокарда. Уровни данных пептидов в венозной крови были значительно повышены по сравнению с контрольной группой до, и в конце кардиоплегии. Они пришли к выводу, что полученные данные согласуются с возникновением апоптоза сердца и воспалением во время кардиоплегии [140].

В своем исследовании Van D. N. и соавторы показали, что бетулиновая кислота защищает клетки от гипоксии / реоксигенации миокарда путем ингибирования окислительного стресса и апоптоза клеток [156].

Таким образом, вышеуказанные данные отечественной и зарубежной литературы показывают, что данные о содержании в крови растворимых форм аннексина A5 и Bcl – 2, у пациентов с ИКМП и ПИМ, малочисленны и зачастую противоречивы, что и послужило основанием для данного исследования.

1.4. Современные представления об адреномедуллине.

Роль адреномедуллина при сердечно - сосудистых заболеваниях

Известно, что адреномедуллин (АМ) является мощным, длительно действующим вазоактивным пептидом, который относится к семейству пептидов, связанных с геном кальцитонина. В 1993 году пептид был выделен в мозговом веществе надпочечников как гипотензивный фактор [97].

Установлено, что АМ выражается в широком диапазоне тканей, включая сосудистую систему и сердце. В сердце экспрессируется в ткани желудочков, в большом количестве в предсердиях [115; 144]. Биологическая функция АМ опосредуется димерами трансмембранного рецептора, генерируемыми рецептором, связанным с G-белком, рецептором, подобным рецептору кальцитонина, и белком, модифицирующим активность рецептора. Известно, что АМ синтезируется как белок-предшественник 185-аа, называемый препроадреномедуллином. N-концевой сигнальный пептид, направляющий секреторный путь, удаляется, образуя прогормон 164-аа, называемый проадреномедуллином (про-АМ) [122; 129].

В сердечной ткани, АМ выделяется из кардиомиоцитов, сердечных фибробластов и эндотелиальных клеток. Было описано, что экспрессия АМ повышается в кардиомиоцитах, подверженных моделируемой ишемии, что предполагает паракринные эффекты для уменьшения апоптоза кардиомиоцитов.

Известны следующие основные биологические свойства АМ:

- индукция ангиогенеза;

- вазодилатация;
- положительный инотропный эффект;
- ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток;
- натрийуретический и диуретический эффекты;
- ингибирование апоптоза кардиомиоцитов;
- подавление образования альдостерона;
- антиоксидантная активность;
- противовоспалительное действие.

Доказано, что АМ и про-АМ вызывают гипотензивные эффекты и тормозят базальную секрецию адренокортикотропного гормона в клетках гипофиза, но молекулярные механизмы их действия различаются [115; 134].

Было установлено, что повышение уровня АМ после ИМ связано с тяжестью заболевания и инфузия АМ приводит к антиапоптотическим эффектам, что предполагает механизм самозащиты [127].

В отличие от АМ, про-АМ оказывает провоспалительное действие на фибробласты сердца, но противовоспалительное действие на активированные лейкоциты. Вероятно, что про-АМ вызывает местное воспаление, но ослабляет чрезмерное воспаление. Важно, что оба белка полезны во время ИМ, регулируя воспаление и уменьшая апоптоз кардиомиоцитов [118; 129].

Svenja H. и соавторы, используя модель мыши, обнаружили индукцию гена про-АМ, а также экспрессию белка во время ранней фазы ИМ. Это сопровождалось апоптозом и усилением воспаления, которые существенно влияют на процессы ремоделирования после ИМ. Симулируя ишемию *in vitro*, они демонстрировали, что экспрессия про-АМ была повышена в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах. Впоследствии, обнаружили, что оба белка увеличивали выживаемость. Этот эффект был уменьшен, блокируя АМ-рецептор. Чтобы выяснить, играют ли про-АМ и АМ роль в регуляции воспаления сердца, они проанализировали экспрессию хемокинов после обработки клеток обоими белками. В то время как про-АМ индуцировал экспрессию провоспалительных цитокинов, способствуя тем самым воспалению, АМ снижал экспрессию хемокинов. На лейкоцитах

оба белка подавляют экспрессию хемокинов, выявляя противовоспалительные эффекты. Однако про-АМ, но не АМ, подавлял одновременную активацию лейкоцитов. Полученные ими данные показывают, что полноразмерный предшественник про-АМ биологически активен благодаря уменьшению апоптоза в той же степени, что и АМ. Также предположено, что про-АМ вызывает локальное воспаление в пораженной сердечной ткани, но ослабляет чрезмерное воспаление, тогда как АМ оказывает слабое воздействие [148].

В исследовании Yin N., ген АМ был доставлен локально в сердце, используя катетерную технику, чтобы исследовать механизм передачи сигналов, опосредованный АМ, для защиты от апоптоза кардиомиоцитов, вызванного острой ишемией / реперфузией. После доставки генов в ЛЖ была обнаружена высокоэффективная и специфическая экспрессия люциферазы, зеленого флуоресцентного белка или рекомбинантного АМ человека. Доставка гена АМ ослабляла апоптоз, вызванный гипоксией / реоксигенацией [125].

Было продемонстрировано, что и быстрое и длительное введение АМ приводило к снижению артериального давления (АД) и значительному уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления [135].

Выявлено, что внутривенное введение АМ снижает системное и легочное АД и оказывает диуретическое и натрийуретическое действие. При ХСН АМ значительно уменьшает давление в правом желудочке [126].

Szokodi I. и соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что АМ является эндогенным инотропным пептидом при ХСН [147].

Было доказано, что плазменный уровень АМ повышается у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий, ОИМ и ХСН. Установлено, что и тканевые уровни АМ значительно повышаются в ишемизированном миокарде. Это в свою очередь доказывает, что выделение АМ увеличивается при ишемии и воспалении, которые связаны с неоваскуляризацией [163]. Установлено, гипоксия является одним из самых мощных регуляторов экскреции АМ. Авторы пришли к выводу, что повышение эндогенного АМ определяет компенсатор-

ный механизм, стимулирующий неоваскуляризацию при гипоксических состояниях [162].

Kim W. и соавторы показали, что вызываемый АМ ангиогенез и вазодилатация могут улучшать перфузию крови в ишемизированных тканях. Повышенное выделение АМ *in vivo* увеличивает коллатеральный кровоток в зоне ишемии частично через активацию эндотелиальной NO-синтазы [158]. Было установлено, что повышенное выделение гена АМ и рецепторов для этого пептида определяется в сердце. Выявлено, что в миокарде преобладала зрелая форма АМ (50-70%). Показано, что АМ как аутокринный и паракринный фактор участвует в развитии гипертрофии миокарда и регуляции функции сердца. Экспериментально продемонстрировано, что тканевая концентрация АМ и экспрессия его микро-РНК повышается у крыс с гипертрофией миокарда и ХСН. Было отмечено, что сердечные фибробласты выделяют АМ в большем количестве, чем кардиомиоциты. Эти данные подтверждают, что АМ может участвовать в процессе ремоделирования миокарда, посредством ингибирования синтеза коллагена фибробластов [148].

Известно, что воспалительный процесс играет важную роль в развитии и прогрессии гипертрофии миокарда и ХСН. Так, было доказано, что происходит увеличение уровней цитокинов, а именно, интерлейкина - 1β и фактора некроза опухоли - α в миокарде при ХСН [92]. Имеются литературные данные о взаимодействии между АМ и провоспалительными цитокинами. Выявлено, что интерлейкин - 1β и фактор некроза опухоли - α повышают выделение гена АМ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Было установлено, что интерлейкин - 1β увеличивает экскрецию АМ и уровни микро-РНК в фибробластах сердца [140].

Выявлено повышение уровня АМ в плазме крови при дисфункции ЛЖ. Экспериментально продемонстрировано, что стимулирующее влияние на выработку АМ *in vitro* оказывали цитокины, а именно, интерлейкин - 1β и фактор некроза опухоли - α , значение которых при ИМ повышается параллельно с поражением миокарда. Также было продемонстрировано, что имеется отрицательная корреляционная связь между плазменным содержанием АМ и ФВ ЛЖ. Отмечено

наличие связи между плазменной концентрацией АМ на 2-4-е сутки ОИМ и смертностью. Так как при ОИМ пик уровня АМ в плазме крови прослеживается в более ранний период - 1-2-е сутки от начала заболевания, показано прогностическое значение уровня АМ в плазме крови на 2-е сутки ОИМ. Значение уровня АМ в плазме крови на 2-е сутки после ИМ может выступать как прогностический маркер, в особенности у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [118; 148].

В проведенном исследовании Katayama T. и соавторов, были выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ: мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, ренин, альдостерон, АМ, адреналин и норадреналин. Так, было выявлено, что плазменные уровни всех этих кардиоваскулярных пептидов были существенно выше у умерших пациентов, по сравнению с выжившими [150].

В своем исследовании Khan S. и соавторы, пришли к выводу, что при ОИМ определяется высокий уровень про-АМ, который, соответственно, является предиктором неблагоприятного прогноза у этих пациентов, в особенности при высоких значениях NT-proBNP. Таким образом, определение содержания обоих пептидов позволяет более точно выявить факторы риска неблагоприятного прогноза при ОИМ, чем при исследовании только значения NT-proBNP [150].

Отмечено, что в постинфарктном периоде АМ приводит к развитию вазодилатации, снижению АД и давления наполнения сердца, увеличению контрактильности миокарда, опосредованному повышением уровня циклического аденозинмонофосфата. Также установлено, что АМ участвует в процессе поддержания баланса натрия, ингибировании образования альдостерона [118].

Экспериментально показано, что при ишемической сердечной недостаточности увеличивается выделение АМ. Также предположено, что с прогрессивным ухудшением функциональной способности миокарда уровень АМ в плазме крови является лучшим отражением интенсивного выделения пептида в сердце. Были проведены иммуногистохимические исследования, которые показали, что иммунореактивность АМ более высокая в кардиомиоцитах при ХСН, по сравнению со здоровыми лицами, тем самым доказывая, что экспрессия АМ увеличивается при

ХСН. Таким образом, Nishikimi T. и соавторы продемонстрировали, что иммунореактивность и выделение гена АМ повышается у крыс с экспериментальной ХСН. При внутривенной инфузии АМ при ХСН было показано благоприятное влияние на гемодинамику, при этом отмечались вазодилатирующие эффекты, увеличение сердечного выброса, а также отмечались натрийуретические и кардиопротективные эффекты [141].

Имеются литературные данные, где показано, что у пациентов с ХСН повышение уровня АМ в плазме крови коррелирует со степенью тяжести ХСН. Также отмечено, наличие положительной корреляции между плазменными уровнями АМ с предсердным и мозговым натрийуретическими пептидами и норадреналином. Эти данные указывают на то, что уровень АМ увеличивается пропорционально тяжести ХСН и что их повышение, вероятно, связано с увеличением объема плазмы и/или активацией симпатической нервной системы [144].

Была проведена экспериментальная работа, которая продемонстрировала, что механическое растяжение также повышает выделение АМ в культуре миоцитов крыс [148].

Tokudome T. в своем исследовании изучал влияние АМ на вызванный доксорубицином апоптоз миоцитов сердца. Эти результаты указывают на то, что АМ ингибирует индуцированный доксорубицином апоптоз миоцитов сердца с помощью циклического аденозинмонофосфат-зависимого механизма, и указывают на то, что усиленная продукция АМ доксорубицином оказывает эндогенный антиапоптотический эффект. АМ, как аутокринный фактор, может играть защитную роль против повреждения кардиомиоцитов доксорубицином [152].

Таким образом, учитывая многофункциональность изучаемого эндогенного пептида, несомненно, важна его роль в патогенезе многих сердечных заболеваний.

Ранее мы сообщали, что АМ, продуцируемый миоцитами сердца, действует как локальный модулятор при некоторых сердечных расстройствах. Однако роль АМ в апоптозе кардиомиоцитов еще предстоит выяснить.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационная исследовательская работа в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации была выполнена на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета – ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина».

В исследование было включено 120 пациентов: 90 пациентов с ХИБС (МКБ: I25), из которых 43 пациента (1 группа) с перенесенным в прошлом Q-образующим ИМ (МКБ: I25.2) (подтвержденным документально) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ); 47 пациентов (2 группа) с ИКМП (МКБ: I25.5); 30 соматически здоровых лиц (группа контроля).

Все обследованные пациенты дали письменное согласие на исследование.

2.2. Дизайн исследования и характеристика пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Основная группа формировалась на основании критериев включения в исследование и критериев исключения.

Критериями включения являлись: наличие сохраненной сократительной функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) ≥ 50 %) у пациентов с перенесенным в прошлом первичным Q-образующим ИМ с СФВЛЖ; отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным эхокардиографии у пациентов с перенесенным в прошлом Q-образующим ИМ 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.

Все пациенты проживали в г. Астрахань.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В таблице 1 представлено распределение групп по гендерно-анамнестическим данным.

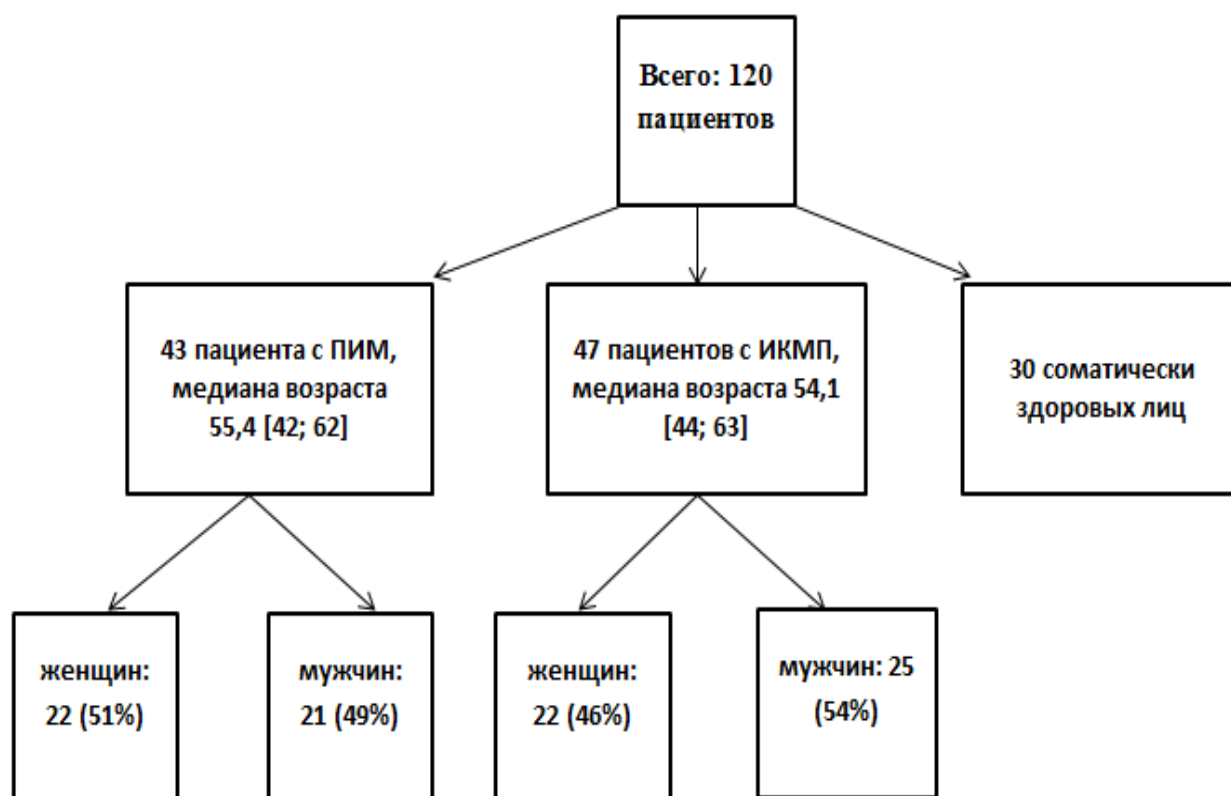


Рисунок 1 – дизайн исследования

Таблица 1 - Гендерно-анамнестические характеристики групп исследования

Характеристика	ПИМ n=43	ИКМП n=47
возраст, лет	56,5 [43; 64]	59,5 [51; 63] $p_1=0,061$
пол, n (%)	33 (77) мужчины 10 (23) женщины	38 (81) мужчин $\chi^2=0,03$; df=1; $p_1=0,869$ 9 (19) женщины $\chi^2=0,15$; df=1; $p_1=0,701$
Длительность симптомов ХИБС, лет	5,1 [2; 14]	4,9 [2,13] $p_1=0,822$
Стенокардия, n (%)	38 (88%)	28 (60%) $\chi^2=1,46$; df=1; $p_1=0,226$
ФК стенокардии 2, n (%)	10 (23)	18 (38) $\chi^2=1,26$; df=1; $p_1=0,262$
3, n (%)	28 (65)	10 (21) $\chi^2=7,26$; df=1; $p=0,007$
Длительность симптомов ХСН, лет	1,3 [1; 4]	2,8 [1; 6] $p_1=0,112$
ФК ХСН II, n (%)	21 (49)	8 (17) $\chi^2_{\text{спопр. Йетса}}=4,41$; df=1; $p_1=0,036$
III, n (%)	17 (39)	32 (68) $\chi^2=2,21$; df=1; $p_1=0,137$
IV, n (%)	5 (12)	7 (15) $\chi^2_{\text{спопр. Йетса}}=0,01$; df=1; $p_1=0,928$
6МХТ, м	273 [61; 434]	169 [38; 368] $p_1<0,001$
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), баллы	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15] $p_1<0,001$
Длительность артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, годы	14,2 [2; 30]	14,1 [3; 25] $p_1=0,623$
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	146,2 [125; 170]	98,5 [80; 130] $p_1<0,001$
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	88,7 [80; 100]	65,8 [60; 80] $p_1<0,001$
Постоянная форма ФП (ФПпост), n (%)	19 (44)	25 (53) $\chi^2=0,25$; df=1; $p_1=0,616$

Примечание:

 p_1 – группой пациентов с ПИМ.

Число курящих пациентов в группе с ПИМ составило 3 человека (7%), что было сопоставимо (χ^2 с попр. Йетса =0,04; df=1; $p=0,85$) с количеством курящих

пациентов в группе ИКМП – 5 человек (10%). Число пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в группе с ПИМ составило 3 человека (7%), что было сопоставимо (χ^2 с попр. Йетса =0,02; df=1; p=0,89) с количеством таких пациентов в группе ИКМП – 4 человека (9%). По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний группы также были сопоставимы. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в группе пациентов с ПИМ диагностирована у 5-ти человек (12%), в группе пациентов с ИКМП – у 7-ми человек (14%) (χ^2 с попр. Йетса =0,01; df=1; p=0,927), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе в группе пациентов с ПИМ наблюдалось у 2-х человек (5%), в группе пациентов с ИКМП – у 3-х человек (6%) (χ^2 с попр. Йетса =0,01; df=1; p=0,904), сахарный диабет (СД) в группе пациентов с ПИМ наблюдался у 7-ми человек (15%), в группе пациентов с ИКМП – у 9-ти человек (19%) (χ^2 с попр. Йетса =0,001; df=1; p=0,979).

Всем включенным в исследование пациентам проводился сбор жалоб, тщательный осмотр, включающий пальпацию, перкуссию, аускультацию, современные функциональные и лабораторные исследования.

Ожирение оценивали по показателю индекса массы тела (ИМТ).

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 ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г.). ФК ХСН выставляли при результатах 6МТХ (Ю.Н. Беленков, 2001г.):

- I ФК ХСН – пациент прошел 426-550 м;
- II ФК ХСН – пациент прошел 301-425 м;
- III ФК ХСН – пациент прошел 151-300 м;
- IV ФК ХСН – пациент прошел < 150 м.

Пациенты с ПИМ и ИКМП по ХСН были стабильны на момент исследования.

Все больные получали подобранную в соответствии с современными рекомендациями терапию.

Исследование летальности не входило в задачи исследования, однако в группе с ПИМ пациентов с IV ФК ХСН из 5 человек, в группе с ИКМП из 7 человек никто не достиг 3 летней точки наблюдения. Из подгрупп с III ФК среди пациентов с ПИМ умер 1 пациент, в подгруппе с ИКМП – 4 пациента.

Повторная госпитализация за 3 года наблюдения была у всех пациентов обеих групп.

2.3. Методы исследования

2.3.1.Общеклинические методы исследования

Пациентам проводились следующие лабораторно-инструментальные исследования:

1. Общий анализ крови;
2. Общий анализ мочи;
3. Биохимическое исследование крови: определение содержания глюкозы (ммоль/л), уровня общего холестерина (ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ммоль/л), липопротеинов высокой плотности и триглицеридов (ммоль/л);
4. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
5. Электрокардиография в 12 стандартных отведениях выполнялась на электрокардиографе Hellige Cardio Smart (Германия).
6. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов.
7. Холтеровское мониторирование проводилось с помощью системы с полной суточной записью («Кардиотехника-4000», Инкарт, Санкт-Петербург, Россия).

8. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора BPone (Cardiette, Италия).

2.3.2. Специальные биохимические методы исследования

Биохимические исследования выполнялись на базе лаборатории кафедры общей и биорганической химии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. Методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень биохимических маркеров:

- аннексин A5 (нг/мл), с помощью коммерческих тест систем, предложенных фирмой производитель Bender Medsystems (Австрия);
- Bcl - 2 (МЕ/мл), с помощью коммерческих тест систем, предложенных фирмой производитель Bender Medsystems (Австрия);
- MR-proADM (нмоль/л), с помощью коммерческих тест систем, предложенных фирмой производитель «BRANMSMR-proADMKRYPTOR» (Германия);
- NT-proBNP (пг/мл), с помощью коммерческих тест систем, предложенных фирмой производитель BCM Diagnostics (США).

2.3.3. Эхокардиографическое исследование

Исследование проводилось на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE DingedUltrasound AS, Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режиме, в режиме доплер-ЭХОКС и режиме тканевого доплера (Tissue Doppler Imaging) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии.

2.4. Статистическая обработка материалов

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и SPSS-16 [84; 85].

Проверку нормальности распределения проводили несколькими способами: графическим – оценивали графическое изображение распределения данных в форме гистограммы и диаграммы нормального распределения (Q-Q); проводилась оценка эксцесса и асимметрии; объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова) с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене.

Для каждого показателя вычисляли значение медианы, 5 и 95 перцентиля. Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий хи - квадрат (χ^2) Пирсона. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа вероятности наступления события для некоторого случая использовался метод бинарной логистической регрессии. Была применена формула:

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

$$\text{где } z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a,$$

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

$X_{1, 2 \dots n}$ – значения независимых переменных,

$b_{1, 2 \dots n}$ – коэффициенты,

a – некоторая константа.

Для разработанных моделей производился расчет диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР).

Математическое исследование пороговых значений концентраций биохимических показателей проводилось с помощью построения ROC-кривых, и по-

следующего, ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC- area under ROC curve).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Диагностическое значение иммуноферментного исследования маркеров апоптоза при хронической ишемической болезни сердца

Апоптоз играет определенную роль в поврежденных тканях при ишемии миокарда, после ИМ и т.д. Поскольку апоптоз является строго регулируемым процессом, лучшее понимание обстоятельств, которые специфически вызовут апоптоз при ИКМП и ПИМ, лучшее понимание клеточных механизмов, контролирующих апоптоз, может привести к терапевтическим стратегиям для ограничения количеств повреждений тканей у этих пациентов [158; 164].

На первом этапе мы оценили уровни аннексина A5 и Bcl – 2 у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Уровни маркеров апоптоза в исследуемых группах

Показатель/ Группы	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Аннексин A5, нг/мл	1,6 [1,27; 2,26]	3,98 [1,9; 5,92] $p_1 < 0,001$	6,38 [2,9; 7,34] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$
Bcl - 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.

Представленные в таблице 2 данные показывают, что в группе пациентов с ПИМ значение медианы уровня аннексина A5 составило 3,98 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,9; 5,92] нг/мл, что было статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), где значение медианы уровня аннексина A5 составило 1,6 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,27; 2,26] нг/мл.

В группе пациентов с ИКМП значение медианы уровня аннексина А5 составило 6,38 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [2,9; 7,34] нг/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с ПИМ ($p = 0,001$).

В группе пациентов с ПИМ значение медианы уровня Bcl - 2 составило 22,8 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [20,8; 29,9] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), где значение медианы уровня Bcl - 2 составило 34,9 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [29,6; 37,1] МЕ/мл.

В группе пациентов с ИКМП значение медианы уровня Bcl - 2 составило 12,9 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [11,2; 19,7] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой с ПИМ ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с ХИБС, значение медианы уровня аннексина А5 было выше по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с ИКМП значение медианы уровня данного маркера выше, чем у пациентов с ПИМ. А вот значение медианы уровня Bcl - 2 было ниже в группах с ИКМП и ПИМ 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 антиапоптотического факторов крови, что требует более углубленного изучения этих факторов при данных заболеваниях.

Нарушение ритма может развиваться практически при любом заболевании ССС, но чаще всего встречается у пациентов с ХИБС. Одной из часто встречающихся и прогностически неблагоприятных форм аритмий при ХИБС является ФПпост.

Далее мы провели сравнительный анализ уровней маркеров апоптоза в исследуемых группах пациентов, в зависимости от наличия/отсутствия ФПпост (таблица 3).

Таблица 3 - Уровни маркеров апоптоза в исследуемых группах в зависимости от наличия нарушения ритма

Показатель/ Группы	Контрольная группа, n = 30	ПИМ n = 43		ИКМП, n=47	
		Правильный ритм n = 24	ФПпост n = 19	Правильный ритм n = 22	ФПпост n = 25
Аннексин А 5, нг/мл	1,6 [1,27; 2,26]	2,4 [1,9; 3,3] $p_1=0,003$	4,5 [3,1; 5,92] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$	4,3 [2,9; 6,1] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	6,9 [4,7; 7,34] $p_1<0,001$ $p_2=0,016$ $p_3=0,002$
Bcl - 2, ME/мл	34,9 [29,6; 37,1]	27,1 [24,5; 29,9] $p_1<0,001$	22,4 [20,8; 25,6] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$	17,1 [14,8; 19,7] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	13,9 [11,2; 15,9] $p_1<0,001$ $p_2=0,003$ $p_3<0,001$

Примечание:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с правильным ритмом в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ПИМ в соответствующих группах.

Как видно из таблицы 3, в группе пациентов с ПИМ с правильным ритмом значение медианы уровня аннексина А5 составило 2,4 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,9; 3,3] нг/мл, что было статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля ($p=0,003$), где значение медианы уровня аннексина А5 составило 1,6 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,27; 2,26] нг/мл.

В группе пациентов с ПИМ с ФПпост значение медианы уровня аннексина А5 составило 4,5 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [3,1; 5,92] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с правильным ритмом ($p=0,002$).

В группе пациентов с ИКМП с правильным ритмом значение медианы уровня аннексина А5 составило 4,3 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [2,9; 6,1] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с правильным ритмом ($p<0,001$).

Значение медианы уровня аннексина А5 в группе пациентов с ИКМП с ФПпост составило - 6,9 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [4,7; 7,34] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с правильным ритмом ($p=0,016$) и группой с ПИМ с ФПпост ($p=0,002$).

В группе пациентов с ПИМ с правильным ритмом значение медианы уровня Bcl - 2 составило 27,1 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [24,5; 29,9] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже, по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), где значение медианы уровня Bcl - 2 составило 34,9 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [29,6; 37,1] МЕ/мл.

В группе пациентов с ПИМ с ФПпост значение медианы уровня Bcl - 2 составило 22,4 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [20,8; 25,6] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с правильным ритмом ($p=0,002$).

В группе пациентов с ИКМП с правильным ритмом значение медианы уровня Bcl - 2 составило 17,1 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [14,8; 19,7] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с правильным ритмом ($p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП с ФПпост значение медианы уровня Bcl - 2 составило 13,9 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [11,2; 15,9] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с правильным ритмом ($p=0,003$) и группой с ПИМ с ФПпост ($p<0,001$).

Исследование показало, 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 уровня маркера Bcl - 2 по сравнению с лицами с правильным ритмом.

На следующем этапе исследования мы оценили уровни маркеров апоптоза у пациентов с ПИМ и ИКМП в зависимости от ФК ХСН (таблица 4, 5).

Таблица 4 - Уровень аннексина А5 в исследуемых группах в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
II	1,6 [1,27; 2,26]	n = 21 2,6 [1,9; 4,42] p ₁ =0,005	n = 8 3,9 [2,9; 5,9] p ₁ <0,001 p ₄ =0,002
III		n=17 4,6 [2,74; 5,3] p ₁ <0,001 p ₂ =0,02	n=32 5,7 [3,38; 6,4] p ₁ <0,001 p ₂ =0,03 p ₄ =0,011
IV		n=5 5,5 [4,9; 5,92] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	n=7 6,8 [4,4; 7,34] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,02 p ₄ =0,029

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.

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК II значение медианы уровня аннексина А5 составило 3,9 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [2,9; 5,9] нг/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля (где значение медианы уровня аннексина А5 составило 1,6 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,27; 2,26] нг/мл) (p<0,001), так и по сравнению с группой пациентов с ПИМ с ХСН ФК II (p=0,002).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК III значение медианы уровня аннексина А5 составило 5,7 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [3,38; 6,4] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля

($p < 0,001$), группой с ИКМП с ХСН ФК II ($p = 0,03$) и группой с ПИМ с ХСН ФК III ($p = 0,011$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК IV значение медианы уровня аннексина А5 составило 6,8 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [4,4; 7,34] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), группой с ИКМП с ФК II ХСН ($p < 0,001$), группой с ИКМП с ХСН ФК III ($p = 0,02$) и группой с ПИМ с ХСН ФК IV ($p = 0,029$).

В группе пациентов с ПИМ ХСН ФК II определялось самое низкое значение медианы уровня аннексина А5 2,6 нг/мл и интерпроцентильных размахов [1,9; 4,42] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,005$).

В группе пациентов с ПИМ с ХСН ФК III значение медианы уровня аннексина А5 составило 4,6 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [2,74; 5,3] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p = 0,02$).

В группе пациентов с ПИМ с ХСН ФК IV значение медианы уровня аннексина А5 составило 5,5 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [4,9; 5,92] нг/мл, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с ПИМ с ХСН ФК II ($p < 0,001$) и группой пациентов с ПИМ с ХСН ФК III ($p < 0,001$).

Таким образом, в группах с ПИМ и ИКМП с ХСН ФК II, III, IV уровень аннексина А5 статистически значимо выше соответствующего показателя у соматически здоровых людей.

Самые высокие уровни аннексина А5 определялись у пациентов с ИКМП и ПИМ с ФК IV ХСН; самые низкие у пациентов в соответствующих группах с ФК II ХСН. При этом у пациентов с ИКМП уровень данного маркера статистически значимо выше, чем у пациентов с ПИМ.

Таким образом, как при ПИМ, так и при ИКМП с более высоким ФК ХСН были выявлены более высокие уровни аннексина А5.

Таблица 5 - Уровень Bcl - 2 в исследуемых группах в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
II	34,9 [29,6; 37,1]	n = 21 25,1 [23,7; 29,9] $p_1=0,02$	n = 8 17,6 [15,4; 19,7] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$
III		n = 17 23,6 [21,4; 25,3] $p_1<0,001$ $p_2=0,042$	n = 32 14,7 [12,8; 16,9] $p_1<0,001$ $p_2=0,004$ $p_4<0,001$
IV		n = 5 21,6 [20,8; 24,7] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$ $p_3=0,041$	n = 7 12,9 [11,2; 15,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,045$ $p_4<0,001$

Примечание:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с ФК II ХСН в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ФК III ХСН в соответствующих группах;

p_4 – с группой пациентов с ПИМ и соответствующим ФК ХСН.

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК II значение медианы уровня Bcl - 2 составило 17,6 Ме/мл, а интерпроцентильных размахов [15,4; 19,7] Ме/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля (где значение медианы уровня Bcl - 2 составило 34,9 Ме/мл, а интерпроцентильных размахов [29,6; 37,1] Ме/мл) ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК III значение медианы уровня Bcl - 2 составило 14,7 Ме/мл, а интерпроцентильных размахов [12,8; 16,9] Ме/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с ХСН ФК II ($p=0,004$) и группой с ПИМ с ХСН ФК III ($p<0,001$).

У пациентов с ИКМП с ХСН ФК IV значение медианы уровня Bcl - 2 составило – 12,9 Ме/мл, а интерпроцентильных размахов [11,2; 15,1] Ме/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с ФК II ХСН ($p<0,001$), группой с ИКМП с ХСН ФК III ($p=0,045$) и группой с ПИМ с ХСН ФК IV ($p<0,001$).

В группе пациентов с ПИМ ХСН ФК II определялось самое низкое значение медианы уровня Bcl - 2 - 25,1 Ме/мл и интерпроцентильных размахов [23,7; 29,9] Ме/мл, что было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p=0,02$).

У пациентов с ПИМ с ХСН ФК III значение медианы уровня Bcl - 2 составило 23,6 Ме/мл, а интерпроцентильных размахов [21,4; 25,3] Ме/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p=0,042$).

В группе пациентов с ПИМ с ХСН ФК IV значение медианы уровня Bcl - 2 составило 21,6 Ме/мл, а интерпроцентильных размахов [20,8; 24,7] Ме/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p=0,002$) и группой пациентов с ПИМ с ХСН ФК III ($p=0,041$).

Таким образом, выявлено, что в обеих группах пациентов (ПИМ и ИКМП) снижение уровня Bcl - 2 ассоциируется с увеличением ФК ХСН.

На следующем этапе исследования мы оценили уровни маркеров апоптоза у пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от стадии ХСН (таблица 6).

В группе пациентов с ПИМ с ХСН I - IIА ст. значение медианы уровня аннексина А5 составило 3,2 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,9; 4,86] нг/мл, что было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, где значение медианы уровня аннексина А5 составило 1,6 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [1,27; 2,26] нг/мл ($p=0,001$).

У пациентов с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня аннексина А5 составило 5,1 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [4,51; 5,92] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН I - IIА ст. ($p=0,001$).

У пациентов с ИКМП с ХСН I - IIА ст. значение медианы уровня аннексина А5 составило 4,6 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [2,9; 5,4] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН I - IIА ст. ($p=0,018$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ - III ст. значение медианы уровня аннексина А5 составляло 6,7 нг/мл, а интерпроцентильных размахов [4,4; 7,34] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с ХСН I - IIА ст. ($p=0,021$) и группой с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. ($p=0,001$).

У пациентов с ПИМ с ХСН I - IIА ст. значение медианы уровня Vcl - 2 составило 25,3 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [23,7; 29,9] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже, чем у лиц контрольной группы ($p=0,002$).

У пациентов с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня Vcl - 2 составило 23,8 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [20,8; 25,34] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,012$) и группой с ПИМ с ХСН I - IIА ст. ($p=0,042$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН I - IIА ст. значение медианы уровня Vcl - 2 составило 15,6 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [13,1; 19,7] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля (где значение медианы уровня Vcl - 2 составило 34,9 МЕ/мл, а интерпроцентильных размахов [29,6; 37,1] МЕ/мл) ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН I - IIА ст. ($p<0,001$).

У пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня Vcl - 2 составило 13,6 МЕ/мл и интерпроцентильных размахов [11,2; 15,4] МЕ/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с ХСН I – IIА ст. ($p=0,043$) и группой с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. ($p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - IIА ст. и ХСН IIБ – III ст., определялось статистически значимое повышение уровня аннексина А5, по сравнению с соматически здоровыми лицами.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. выявились статистически значимо более выраженные уровни аннексина А5, чем у пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I – IIА ст.

Однако самое высокое значение медианы уровня аннексина А5 отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст., что указывает на роль апоптоза в прогрессировании не только клинических проявлений ХСН, но и структурных изменений миокарда.

Таблица 6 - Маркеры апоптоза в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

Показатель	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43		ИКМП n = 47	
		I - II А ст. n = 32	II Б – III ст. n = 11	I - II А ст. n = 29	II Б – III ст. n = 18
Аннексин А5, нг/мл	1,6 [1,27; 2,26]	3,2 [1,9; 4,86] p ₁ =0,001	5,1 [4,51; 5,92] p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	4,6 [2,9; 5,4] p ₁ <0,001 p ₃ =0,018	6,7 [4,4; 7,34] p ₁ <0,001 p ₂ =0,021 p ₃ =0,001
Bcl - 2, ME/мл	34,9 [29,6; 37,1]	25,3 [23,7; 29,9] p ₁ =0,002	23,8 [20,8; 25,34] p ₁ =0,012 p ₂ =0,042	15,6 [13,1; 19,7] p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	13,6 [11,2; 15,4] p ₁ <0,001 p ₂ =0,043 p ₃ <0,001

Примечание:

p₁ – с группой контроля;

p₂ – с группой пациентов с ХСН I - II А стадией в соответствующих группах;

p₃ – с группой пациентов с ПИМ в соответствующих группах.

При изучении уровня Bcl - 2 в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН были получены следующие результаты.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I – IIА ст. и ХСН IIБ – III ст. выявлены статистически значимые низкие уровни Bcl - 2, по сравнению с контрольной группой.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. определялись статистически значимые низкие уровни Bcl - 2, чем у пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - IIА ст.

При этом более низкие показатели Bcl - 2 отмечались у пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст.

Полученные нами данные подчеркивают диагностическую значимость данных маркеров при объективизации ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

3.2. Диагностическая значимость иммуноферментного анализа среднерегионарного фрагмента проадреномедулина у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемической кардиомиопатией

Следующим этапом диссертационного исследования явилось изучение уровня MR-proADM у пациентов с ХИБС (таблица 7).

Таблица 7 – 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.

Как показывают данные приведенные в таблице 7, значение медианы уровня MR-proADM в группе контроля составило 0,51 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,19; 0,6] нмоль/л. При этом в группе пациентов с ПИМ значение медианы уровня MR-proADM составило 0,93 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,57; 1,42] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В группе пациентов с ИКМП значение медианы уровня MR-proADM составило 1,64 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [1,22; 1,99]

нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой с ПИМ ($p < 0,001$).

Далее приведены результаты исследования уровня MR-proADM в группах пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от ФК ХСН (таблица 8).

Таблица 8 - Уровень MR-proADM 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:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с ФК II ХСН в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ФК III ХСН в соответствующих группах;

p_4 – с группой пациентов с ПИМ и соответствующим ФК ХСН.

Представленные данные в таблице 8 показывают, что в группе пациентов с ПИМ с ФК II ХСН значение медианы уровня MR-proADM было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). При этом в группе с ИКМП с ФК II ХСН он превышал ($p < 0,001$) контрольные значения, а также значения в группе с ПИМ. У пациентов с ФК III и IV ХСН в обеих группах (ПИМ и ИКМП) уровни

изучаемого маркера были статистически значимо выше, чем в группе контроля. У пациентов с ИКМП уровень MR-proADM был статистически значимо выше, чем у пациентов с ПИМ в соответствующих подгруппах. Важно, что у пациентов с ПИМ и ИКМП с ХСН более высокого ФК выявлялся более высокий уровень MR-proADM.

На следующем этапе работы мы провели анализ уровня MR-proADM в зависимости от наличия/отсутствия ФПпост у пациентов с ХИБС (таблица 9).

Таблица 9 - Уровень MR-proADM в исследуемых группах в зависимости от наличия/отсутствия нарушения ритма

Показатель/ Группа	Кон- трольная группа n = 30	ПИМ n=43		ИКМП n=47	
		Правиль- ный ритм n = 24	ФПпост n = 19	Правильный ритм n = 22	ФПпост n = 25
MR- proADM, нмоль/л	0,51 [0,19; 0,6]	0,74 [0,57; 1,06] p ₁ =0,002	0,96 [0,78; 1,42] p ₁ <0,001 p ₂ =0,039	1,59 [1,22; 1,71] p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	1,82 [1,76; 1,99] p ₁ <0,001 p ₂ =0,032 p ₃ <0,001

Примечание:

p₁ – с группой контроля;

p₂ – с группой пациентов с правильным ритмом в соответствующих группах;

p₃ – с группой пациентов с ПИМ в соответствующих группах.

У пациентов с ПИМ с правильным ритмом значение медианы уровня MR-proADM составило 0,74 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,57; 1,06] нмоль/л, что было статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля (p=0,002), где значение медианы уровня MR - proADM составило 0,51 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,19; 0,6] нмоль/л.

У пациентов с ПИМ с ФПпост значение медианы уровня MR-proADM составило 0,96 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,78; 1,42] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p<0,001) и группой с ПИМ с правильным ритмом (p=0,039).

У пациентов с ИКМП с правильным ритмом значение медианы уровня MR-proADM составило 1,59 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [1,22; 1,71] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой ПИМ с правильным ритмом ($p<0,001$).

Значение медианы уровня MR-proADM у пациентов с ИКМП с ФПпост составило 1,82 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [1,76; 1,99] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с правильным ритмом ($p=0,032$) и группой с ПИМ с ФПпост ($p<0,001$).

Полученные результаты доказывают, что наличие ФПпост в обеих исследуемых группах ассоциировано с высокими показателями MR-proADM по сравнению с лицами с правильным ритмом.

Далее мы провели оценку уровня MR-proADM у пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от стадии ХСН (таблица 10).

Таблица 10 - Уровень MR-proADM в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

Показатель	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43		ИКМП n = 47	
		I - II А ст. n = 32	II Б – III ст. n = 11	I - II А ст. n = 29	II Б – III ст. n = 18
MR-proADM, нмоль/л	0,51 [0,19; 0,6]	0,68 [0,57; 1,05] $p_1=0,025$	1,02 [0,86; 1,42] $p_1<0,001$ $p_2=0,012$	1,45 [1,22; 1,64] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	1,72 [1,41; 1,99] $p_1<0,001$ $p_2=0,036$ $p_3<0,001$

Примечание:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с ХСН I - II А стадией в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ПИМ в соответствующих группах.

В группе пациентов с ПИМ с ХСН I – II А ст. значение медианы уровня MR-proADM составило 0,68 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,57; 1,05] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,025$).

У пациентов с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня MR-proADM составило 1,02 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,86; 1,42] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой с ПИМ с ХСН I – IIА ст. ($p = 0,012$).

У пациентов с ИКМП с ХСН I – IIА ст. значение медианы уровня MR-proADM составило 1,45 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [1,22; 1,64] нмоль/л, что было статистически значимо выше, как по сравнению с контрольной группой, где значение медианы уровня MR-proADM составило 0,51 нмоль/л, а интерпроцентильных размахов [0,19; 0,6] нмоль/л ($p < 0,001$); так и по сравнению с группой пациентов с ПИМ с ХСН I – IIА ст. ($p < 0,001$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня MR-proADM составило 1,72 нмоль/л и интерпроцентильных размахов [1,41; 1,99] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), группой с ИКМП с ХСН I – IIА ст. ($p = 0,036$) и группой с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. ($p < 0,001$).

Вышеизложенное подтверждает наличие связи между уровнем MR-proADM и стадией ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

3.3. Иммуноферментный анализ N – терминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа-B в исследуемых группах

Далее мы изучили уровень NT-proBNP у пациентов с ПИМ и ИКМП (таблица 11).

В группе пациентов с ПИМ значение медианы уровня NT - proBNP составило 194 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [129; 484] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), где значение медианы уровня NT - proBNP составило 87 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [49; 166] пг/мл.

В группе пациентов с ИКМП значение медианы уровня NT - proBNP составило 719,3 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [373; 2135] пг/мл, что было

статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ ($p<0,001$).

Таким образом, нами продемонстрировано, что у пациентов, как с ИКМП, так и с ПИМ, было выявлено повышение уровня NT - proBNP по сравнению с соматически здоровыми людьми. Однако у пациентов с ИКМП наблюдалось более выраженное повышение уровня NT - proBNP, чем у пациентов с ПИМ, что отражает более выраженную дилатацию ЛЖ у пациентов с ИКМП.

Таблица 11 - Уровень NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

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.

На следующем этапе работы мы оценили связь уровня NT – proBNP с наличием ФПпост у пациентов с ИКМП и ПИМ (таблица 12).

У пациентов с ПИМ с правильным ритмом значение медианы уровня NT - proBNP составило 233 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [129; 303] пг/мл, что было статистически значимо выше, по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), где значение медианы уровня NT - proBNP составило 87 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [49; 166] пг/мл.

У пациентов с ИКМП с правильным ритмом значение медианы уровня NT - proBNP составило 456 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [373; 586] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с правильным ритмом ($p<0,001$).

В группе пациентов с ПИМ с ФПпост значение медианы уровня NT - proBNP составило 324 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [271; 484] пг/мл,

что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с правильным ритмом ($p=0,005$).

У пациентов с ИКМП с ФПпост значение медианы уровня NT - proBNP составило 878 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [507; 2135] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с правильным ритмом ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ФПпост ($p<0,001$).

Таблица 12 - Уровень NT - proBNP в исследуемых группах в зависимости от наличия ФПпост

Показатель/ Группы	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43		ИКМП n = 47	
		Правильный ритм n = 24	ФПпост n = 19	Правильный ритм n = 22	ФПпост n = 25
NT – proBNP, пг/мл	87 [49; 166]	233 [129; 303] $p_1<0,001$	324 [271; 484] $p_1<0,001$ $p_2=0,005$	456 [373; 586] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	878 [507; 2135] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с правильным ритмом в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ПИМ в соответствующих группах.

Полученные результаты показывают, что у пациентов как с ИКМП, так и с ПИМ с неправильным ритмом уровень NT - proBNP превышает не только контрольные значения, но и показатели уровня данного пептида в группах пациентов с правильным ритмом.

Далее мы изучили уровень NT - proBNP в зависимости от ФК ХСН у пациентов с ИКМП и ПИМ (таблица 13).

У пациентов с ИКМП с ХСН ФК II значение медианы уровня NT - proBNP составило 412 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [373; 489] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (где значение ме-

дианы уровня NT - proBNP составило 87 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [49; 166] пг/мл) ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p<0,001$).

Таблица 13 - Уровень NT - proBNP в исследуемых группах в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
II	87 [49; 166]	n = 21 144 [129; 176] $p_1=0,003$	n = 8 412 [373; 489] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$
III		n = 17 238 [158; 379] $p_1<0,001$ $p_2=0,016$	n = 32 519 [413; 616] $p_1<0,001$ $p_2=0,012$ $p_4<0,001$
IV		n = 5 378 [256; 484] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,006$	n = 7 959 [517; 2135] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$

Примечание:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с ФК II ХСН в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ФК III ХСН в соответствующих группах;

p_4 - с группой пациентов с ПИМ и соответствующем ФК ХСН.

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК III значение медианы уровня NT-proBNP составило 519 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [413; 616] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p=0,001$), группой с ИКМП с ХСН ФК II ($p=0,012$) и группой с ПИМ с ХСН ФК III ($p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН ФК IV значение медианы уровня NT-proBNP составило 959 пг/мл и интерпроцентильных размахов [517; 2135] пг/мл,

что, было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), группой с ИКМП с ФК II ХСН ($p < 0,001$), группой с ИКМП с ХСН ФК III ($p < 0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК IV ($p < 0,001$).

В группе пациентов с ПИМ ХСН ФК II значение медианы уровня NT-proBNP составило 144 пг/мл, интерпроцентильных размахов [129; 176] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,003$).

У пациентов с ПИМ с ХСН ФК III значение медианы уровня NT - proBNP составило 238 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [158; 379] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p = 0,016$).

У пациентов с ПИМ с ХСН ФК IV значение медианы уровня NT - proBNP составило 378 пг/мл, интерпроцентильных размахов [256; 484] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), группой с ПИМ с ХСН ФК II ($p < 0,001$) и группой с ПИМ с ХСН ФК III ($p < 0,006$).

Следовательно, данные результаты показывают, что у пациентов с ИКМП и ПИМ с ФК II, III, IV ХСН уровень NT - proBNP выше контрольных значений.

Причем более выраженные значения данного пептида отмечались у пациентов с ИКМП и ПИМ с ФК IV ХСН и, соответственно, менее выраженные у пациентов с ИКМП и ПИМ с ФК II ХСН. У пациентов с ИКМП уровень NT - proBNP был выше, чем у пациентов с ПИМ в соответствующих подгруппах.

Из всего вышеизложенного следует, что чем выше ФК ХСН, тем выше значение медианы уровня NT-proBNP в исследуемых группах.

Далее мы проанализировали выраженность уровня NT – proBNP у пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от стадии ХСН (таблица 14).

В группе пациентов с ПИМ с ХСН I - IIА ст. значение медианы уровня NT - proBNP составило 201 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [129; 299] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

В группе пациентов с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня NT - proBNP составило 398 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [282; 484] пг/мл,

что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН I - IIА ст. ($p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН I - IIА ст. значение медианы уровня NT - proBNP составило 425 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [373; 529] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (где значение медианы уровня NT - proBNP составило 87 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [49; 166] пг/мл) ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН I - IIА ст. ($p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст. значение медианы уровня NT - proBNP составило 898 пг/мл, а интерпроцентильных размахов [523; 2135] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), группой с ИКМП с ХСН I - IIА ст. ($p<0,001$) и группой с ПИМ с ХСН IIБ – III ст. ($p<0,001$).

Таблица 14 - Показатели уровня NT-proBNP в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

Показатель/ Группы	Контрольная группа n = 30	ПИМ n = 43		ИКМП n = 47	
		I - II А ст. n = 32	II Б – III ст. n = 11	I - II А ст. n = 29	II Б – III ст. n = 18
NT- proBNP, пг/мл	87 [49; 166]	201 [129; 299] $p_1<0,001$	398 [282; 484] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	425 [373; 529] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	898 [523; 2135] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание:

p_1 – с группой контроля;

p_2 – с группой пациентов с ХСН I - II А стадией в соответствующих группах;

p_3 – с группой пациентов с ПИМ в соответствующих группах.

Таким образом, у пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I – IIА ст. и ХСН IIБ – III ст. зафиксировано увеличение уровня NT - proBNP, по сравнению с контрольной группой.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIБ – III ст. определялось выраженное увеличение уровня NT - proBNP, чем в соответствующих группах пациентов с ХСН I - IIА ст.

Однако, более высокий уровень NT - proBNP зафиксирован у пациентов с ИКМП с ХСН IIБ – III ст., что указывает на наибольшие структурные изменения миокарда желудочков, сопровождающиеся их значительной дилатацией у пациентов данной группы.

Далее представлены выявленные корреляционные связи между уровнями маркеров апоптоза и NT-proBNP (таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционные связи между уровнями аннексина A5, Bcl - 2 и NT-proBNP

Показатель	Аннексин A5	Bcl - 2
NT-proBNP	$r = 0,51$ $p < 0,001$	$r = - 0,38$ $p = 0,024$

Результаты корреляционного анализа выявили статистически значимую положительную средней силы корреляционную связь между уровнем аннексина A5 и NT-proBNP ($r=0,51$, $p<0,001$) и статистически значимую отрицательную слабой силы корреляционную связь между уровнем Bcl - 2 и NT-proBNP ($r=-0,38$, $p=0,024$).

3.4. Корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем маркеров апоптоза в исследуемых группах

Далее мы предприняли попытку выявить возможные корреляционные связи между уровнями маркеров апоптоза и параметрами ишемического анамнеза у пациентов с ИКМП и ПИМ. Данные представлены в таблицах (16, 17).

Таблица 16 - Корреляционные связи между уровнем аннексина А5 и параметрами ишемического анамнеза в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Длительность ХИБС, годы	r = 0,3 p = 0,021	r = 0,6 p<0,001
ФК стенокардии	r = 0,64 p< 0,001	r = 0,5 p< 0,001
ФК ХСН	r = 0,6 p< 0,001	r = 0,8 p< 0,001
6МХТ, м	r = - 0,6 p< 0,001	r = - 0,8 p< 0,001
ШОКС, баллы	r = 0,63 p< 0,001	r = 0,82 p< 0,001
Длительность АГ в анамнезе, годы	r = 0,32 p = 0,019	r = 0,34 p = 0,009
САД, мм.рт.ст.	r = 0,45 p = 0,012	r = - 0,038 p = 0,031
Стаж ФПпост, годы	r = 0,64 p< 0,001	r = 0,77 p<0,001

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь уровня аннексина А5 с длительностью ХИБС в анамнезе ($r=0,3$, $p=0,021$), также с длительностью АГ в анамнезе ($r=0,32$, $p=0,019$); статистически значимую положительную средней силы корреляционную связь с ФК стенокардии ($r=0,64$, $p<0,001$), также с ФК ХСН ($r=0,6$, $p<0,001$), с количеством баллов по ШОКС ($r=0,63$, $p<0,001$) и с стажем ФПпост ($r=0,64$, $p=0,001$); статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь с уровнем САД (мм.рт.ст.) ($r=0,45$, $p=0,012$); статистически значимую отрицательную средней силы корреляционную связь с 6МХТ (м) ($r=- 0,6$, $p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с длительностью ХИБС в анамнезе ($r=0,6$, $p<0,001$) и с ФК стенокардии ($r=0,5$, $p<0,001$). Так-

же выявлена статистически значимая положительная сильной силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с ФК ХСН ($r=0,8$, $p<0,001$), с ШОКС (баллы ($r=0,82$, $p<0,001$), со стажем ФПпост ($r=0,77$, $p<0,001$) и статистически значимая отрицательная сильной силы корреляционная связь с 6МХТ (м) ($r=-0,8$, $p<0,001$). Также выявлена статистически значимая положительная слабой силы корреляционная связь с длительностью АГ в анамнезе ($r=0,34$, $p=0,009$) и статистически значимая отрицательная очень слабой силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с уровнем САД ($r=-0,038$, $p=0,031$).

Таблица 17 - Корреляционные связи между уровнем Bcl - 2 и параметрами ишемического анамнеза в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Длительность ХИБС, годы	$r = -0,29$ $p = 0,041$	$r = -0,44$ $p = 0,01$
ФК стенокардии	$r = -0,4$ $p = 0,005$	$r = -0,46$ $p = 0,003$
ФК ХСН	$r = -0,5$ $p < 0,001$	$r = -0,69$ $p < 0,001$
6МХТ, м	$r = 0,5$ $p < 0,001$	$r = 0,69$ $p < 0,001$
ШОКС, баллы	$r = -0,5$ $p < 0,001$	$r = -0,71$ $p < 0,001$
Длительность АГ в анамнезе, годы	$r = -0,24$ $p = 0,043$	$r = -0,3$ $p = 0,022$
САД, мм.рт.ст.	$r = -0,31$ $p = 0,023$	$r = -0,28$ $p = 0,042$
Стаж ФПпост, годы	$r = -0,58$ $p < 0,001$	$r = -0,69$ $p < 0,001$

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ статистически значимую отрицательную очень слабой силы корреляционную связь уровня Bcl - 2 с длительностью ХИБС в анамнезе ($r=-0,29$, $p=0,041$) и длительностью АГ в анамнезе ($r = -0,24$, $p = 0,043$); также статистически значимую отрицательную слабой силы корреляционную связь с ФК стенокардии ($r=0,4$,

$p=0,005$) и с САД ($r=-0,31$, $p=0,023$); также была выявлена статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь с ФК ХСН ($r=-0,5$, $p<0,001$), с количеством баллов по ШОКС ($r=-0,5$, $p<0,001$) и со стажем ФПпост ($r=-0,58$, $p<0,001$); статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь с 6МХТ (м) ($r=0,5$, $p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая отрицательная слабой силы корреляционная связь уровня Bcl - 2 с длительностью ХИБС в анамнезе ($r=-0,44$, $p=0,01$) и с ФК стенокардии ($r=-0,46$, $p=0,003$); статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь с ФК ХСН ($r=-0,69$, $p<0,001$); статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь с 6МХТ ($r=0,69$, $p<0,001$); также выявлена статистически значимая отрицательная сильной силы корреляционная связь уровня Bcl - 2 с количеством баллов по ШОКС ($r=-0,71$, $p<0,001$) и статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь со стажем ФПпост ($r=-0,69$, $p<0,001$). Также выявлена статистически значимая отрицательная слабой силы корреляционная связь с длительностью АГ в анамнезе ($r=-0,3$, $p=0,022$) и статистически значимая отрицательная очень слабой силы корреляционная связь с уровнем САД ($r=-0,28$, $p=0,042$).

Далее по результатам корреляционного анализа, были выявлены корреляционные связи между уровнями маркеров апоптоза и эхокардиографическими характеристиками левых отделов сердца у пациентов с ИКМП и ПИМ. Данные представлены в таблицах 18-23.

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую положительную среднюю силы корреляционную связь уровня аннексина А5 с передне-задним размером ЛП ($r=0,54$, $p<0,001$), верхне-нижним размером ЛП ($r=0,67$, $p<0,001$), медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,52$, $p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая положительная очень слабой силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с передне-задним размером ЛП ($r=0,28$, $p=0,044$), также выявлена статистически зна-

чимая положительная слабой силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,3$, $p=0,035$) и верхне-нижним размером ЛП ($r=0,44$, $p=0,012$).

Таблица 18 - Корреляционные связи между уровнем аннексина А5 и геометрическими параметрами ЛП в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Передне-задний размер ЛП	$r = 0,54$ $p < 0,001$	$r = 0,28$ $p = 0,044$
Верхне-нижний размер ЛП	$r = 0,67$ $p < 0,001$	$r = 0,44$ $p = 0,012$
Медиально-латеральный размер ЛП	$r = 0,52$ $p < 0,001$	$r = 0,3$ $p = 0,035$

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь уровня аннексина А5 с короткой осью ЛЖ в диастолу ($r=0,3$, $p=0,043$) и систолу ($r=0,34$, $p=0,039$); статистически значимую положительную очень слабой силы корреляционную связь уровня аннексина А5 с длинной осью ЛЖ в диастолу ($r=0,25$, $p=0,048$) и систолу ($r=0,24$, $p=0,049$).

Таблица 19 - Корреляционные связи между уровнем аннексина А5 и геометрическими параметрами ЛЖ в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Короткая ось ЛЖ в диастолу	$r = 0,3$ $p = 0,043$	$r = 0,56$ $p < 0,001$
Короткая ось ЛЖ в систолу	$r = 0,34$ $p = 0,039$	$r = 0,62$ $p < 0,001$
Длинная ось ЛЖ в диастолу	$r = 0,25$ $p = 0,048$	$r = 0,42$ $p = 0,002$
Длинная ось ЛЖ в систолу	$r = 0,24$ $p = 0,049$	$r = 0,39$ $p = 0,029$

В группе пациентов с ИКМП были выявлены статистически значимые положительные средней силы корреляционные связи уровня аннексина А5 с короткой осью ЛЖ в диастолу ($r=0,56$, $p<0,001$) и в систолу ($r=0,62$, $p<0,001$), также выявлены статистически значимые положительные слабой силы корреляционные связи уровня аннексина А5 с длинной осью ЛЖ как в диастолу ($r=0,42$, $p=0,002$), так и в систолу ($r=0,39$, $p=0,029$).

Таблица 20 - Корреляционные связи уровня аннексина А5 с объемными и индексированными характеристиками ЛЖ

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Индекс сферичности в диастолу	$r = 0,29$ $p = 0,042$	$r = 0,51$ $p < 0,001$
Индекс сферичности в систолу	$r = 0,44$ $p = 0,002$	$r = 0,66$ $p < 0,001$
Конечно-диастолический объем (КДО)	$r = 0,34$ $p = 0,028$	$r = 0,65$ $p < 0,001$
Конечно-систолический объем (КСО)	$r = 0,36$ $p = 0,019$	$r = 0,66$ $p < 0,001$
ФВ %	$r = -0,41$ $p = 0,006$	$r = -0,69$ $p < 0,001$

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую положительную очень слабой силы корреляционную связь уровня аннексина А5 с индексом сферичности в диастолу ($r=0,29$, $p=0,042$), статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь с индексом сферичности в систолу ($r=0,44$, $p=0,002$), также выявлена статистически значимая положительная слабой силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с КДО ($r=0,34$, $p=0,028$) и КСО ($r=0,36$, $p=0,019$) и статистически значимая отри-

цательная слабой силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с ФВ ($r=-0,41$, $p=0,006$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь уровня аннексина А5 с индексом сферичности как в диастолу ($r=0,51$, $p<0,001$), так и в систолу ($r=0,66$, $p<0,001$); также выявлена статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь уровня аннексина А5 как с КДО ($r=0,65$, $p<0,001$), так и с КСО ($r=0,66$, $p<0,001$), и статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь с ФВ ($r=-0,69$, $p<0,001$).

Таблица 21 - Корреляционные связи уровня Vcl - 2 с геометрическими параметрами ЛП в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Передне-задний размер ЛП	$r = - 0,52$ $p = 0,001$	$r = - 0,29$ $p = 0,042$
Верхне-нижний размер ЛП	$r = - 0,59$ $p < 0,001$	$r = - 0,38$ $p = 0,02$
Медиально-латеральный размер ЛП	$r = - 0,42$ $p = 0,011$	$r = - 0,32$ $p = 0,029$

Результаты корреляционного анализа выявили, в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую отрицательную средней силы корреляционную связь уровня Vcl - 2 с передне-задним размером ЛП ($r=-0,52$, $p=0,001$), верхне-нижним размером ЛП ($r=-0,59$, $p<0,001$) и статистически значимую отрицательную слабой силы корреляционную связь уровня Vcl - 2 с медиально-латеральным размером ЛП ($r=-0,42$, $p=0,011$).

В группе пациентов с ИКМП были выявлены статистически значимые отрицательные очень слабой силы корреляционные связи уровня Vcl - 2 с передне-задним размером ЛП ($r=-0,29$, $p=0,042$), также выявлена статистически значимая

отрицательная слабой силы корреляционная связь уровня $Vcl - 2$ с медиально-латеральным размером ЛП ($r=-0,38$, $p=0,02$) и верхне-нижним размером ЛП ($r=-0,32$, $p=0,029$).

Таблица 22 - Корреляционные связи уровня $Vcl - 2$ с геометрическими параметрами ЛЖ в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Короткая ось ЛЖ в диастолу	$r = - 0,28$ $p = 0,044$	$r = - 0,51$ $p < 0,001$
Короткая ось ЛЖ в систолу	$r = - 0,32$ $p = 0,041$	$r = - 0,58$ $p = 0,001$
Длинная ось ЛЖ в диастолу	$r = - 0,24$ $p = 0,044$	$r = - 0,38$ $p = 0,022$
Длинная ось ЛЖ в систолу	$r = - 0,26$ $p = 0,041$	$r = - 0,33$ $p = 0,039$

Результаты корреляционного анализа выявили, в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую отрицательную очень слабой силы корреляционную связь уровня $Vcl - 2$ с короткой осью ЛЖ в диастолу ($r=-0,28$, $p=0,044$), с длинной осью ЛЖ в диастолу ($r=-0,24$, $p=0,044$) и длинной осью ЛЖ в систолу ($r=-0,26$, $p=0,041$); а также статистически значимую отрицательную слабой силы корреляционную связь уровня $Vcl - 2$ с короткой осью ЛЖ в систолу ($r=-0,32$, $p=0,041$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь уровня $Vcl - 2$ с короткой осью ЛЖ в диастолу ($r=-0,51$, $p<0,001$) и в систолу ($r=-0,58$, $p=0,001$), также выявлена статистически значимая отрицательная слабой силы корреляционная связь уровня $Vcl - 2$ с длинной осью ЛЖ как в диастолу ($r=-0,38$, $p=0,022$), так и в систолу ($r=-0,33$, $p=0,039$).

Таблица 23 - Корреляционные связи уровня Bcl - 2 с объемными и индексированными характеристиками ЛЖ

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Индекс сферичности в диастолу	r = - 0,3 p = 0,037	r = - 0,48 p = 0,001
Индекс сферичности в систолу	r = - 0,38 p = 0,012	r = - 0,61 p < 0,001
КДО	r = - 0,31 p = 0,033	r = - 0,57 p < 0,001
КСО	r = - 0,32 p = 0,039	r = - 0,59 p < 0,001
ФВ %	r = 0,36 p = 0,018	r = 0,58 p < 0,001

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую отрицательную слабой силы корреляционную связь уровня Bcl - 2 с индексом сферичности как в диастолу ($r=-0,3$, $p=0,037$), так в систолу ($r=-0,38$, $p=0,012$), также выявлена статистически значимая отрицательная слабой силы корреляционная связь уровня Bcl - 2 с КДО ($r=-0,31$, $p=0,033$) и КСО ($r=-0,32$, $p=0,039$), а также статистически значимая положительная слабой силы корреляционная связь уровня Bcl - 2 с ФВ ($r=0,36$, $p=0,018$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая отрицательная слабой силы корреляционная связь уровня Bcl - 2 с индексом сферичности в диастолу ($r=-0,48$, $p=0,001$), статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь с индексом сферичности в систолу ($r=-0,61$, $p<0,001$); также выявлена статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь уровня Bcl - 2 как с КДО ($r=-0,57$, $p<0,001$), так и с КСО ($r=-0,59$, $p<0,001$), и статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь с ФВ ($r=0,58$, $p<0,001$).

Таким образом, у пациентов исследуемых групп (ПИМ и ИКМП) прослеживалась ассоциация повышения уровня аннексина A5 и снижения уровня Bcl - 2 с

ФК стенокардии и длительностью ХИБС, отражающая роль ишемических процессов в миокарде в индукции апоптоза с угнетением антиапоптотических механизмов. Также на процессы апоптоза и антиапоптотической регуляции оказывало влияние напряжение сдвига, опосредованное артериальной гипертензией, на что указывали выявленные ассоциации между уровнем САД, длительностью гипертонического анамнеза и изучаемыми маркерами апоптоза у пациентов с ПИМ и ИКМП.

Было выявлено негативное влияние апоптотического дисбаланса (повышения аннексина А5 и снижения Bcl - 2) на выраженность ХСН у пациентов исследуемых групп (ФК ХСН, дистанция в 6МХТ, количество баллов по ШОКС).

Обращала на себя внимание большая сила взаимосвязей в группе пациентов с ИКМП, по сравнению с группой пациентов с ПИМ.

Кроме того, в исследуемых группах прослеживались ассоциации между уровнем аннексина А5, Bcl - 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 процессы апоптоза больше оказывают 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.

3.5. Корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем проадреномедуллина в исследуемых группах

Далее мы предприняли попытку выявить возможные корреляционные связи между уровнем MR-proADM и параметрами ишемического анамнеза у пациентов с ИКМП и ПИМ. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Корреляционные связи между уровнем MR-proADM и параметрами ишемического анамнеза в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Длительность ХИБС, годы	r = 0,52 p< 0,001	r = 0,68 p< 0,001
ФК стенокардии	r = 0,69 p< 0,001	r = 0,67 p< 0,001
ФК ХСН	r = 0,68 p< 0,001	r = 0,79 p< 0,001
6МХТ, м	r = - 0,56 p< 0,001	r = - 0,83 p< 0,001
ШОКС, баллы	r = 0,66 p< 0,001	r = 0,78 p< 0,001
Длительность АГ в анамнезе, годы	r = 0,56 p< 0,001	r = 0,59 p< 0,001
САД, мм.рт.ст.	r = 0,58 p< 0,001	r = - 0,024 p = 0,051
Стаж ФПпост, годы	r = 0,54 p= 0,001	r = 0,59 p<0,001

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ статистически значимую положительную средней силы корреляционную связь уровня MR-proADM с длительностью ХИБС в анамнезе ($r=0,52$, $p<0,001$), также с длительностью АГ в анамнезе ($r=0,56$, $p<0,001$); статистически значимую положительную средней силы корреляционную связь с ФК стенокардии ($r=0,69$, $p<0,001$), также с ФК ХСН ($r=0,68$, $p<0,001$), с количеством баллов по ШОКС ($r=0,66$, $p<0,001$), со стажем ФПпост ($r=0,54$, $p=0,001$); с уровнем САД (мм.рт.ст.) ($r=0,58$, $p<0,001$); статистически значимую отрицательную средней силы корреляционную связь с 6МХТ (м) ($r=- 0,56$, $p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь уровня MR-proADM с длительностью ХИБС в анамнезе ($r=0,68$, $p<0,001$) и с ФК стенокардии ($r=0,67$, $p<0,001$).

Также выявлена статистически значимая положительная сильной силы корреляционная связь уровня MR-proADM с ФК ХСН ($r=0,79$, $p<0,001$), ШОКС (баллы ($r=0,78$, $p<0,001$); статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь со стажем ФПпост ($r=0,59$, $p<0,001$) и с длительностью АГ в анамнезе ($r=0,59$, $p<0,001$); статистически значимая отрицательную сильной силы корреляционная связь с 6МХТ (м) ($r=-0,83$, $p<0,001$).

На следующем этапе исследования, были выявлены корреляционные связи между уровнями MR-proADM и эхокардиографическими характеристиками левых отделов сердца у пациентов с ИКМП и ПИМ. Данные представлены в таблицах 25-27.

Таблица 25 - Корреляционные связи между уровнем MR-proADM и геометрическими параметрами ЛП в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Передне-задний размер ЛП	$r = 0,64$ $p < 0,001$	$r = 0,68$ $p < 0,001$
Верхне-нижний размер ЛП	$r = 0,71$ $p < 0,001$	$r = 0,76$ $p < 0,001$
Медиально-латеральный размер ЛП	$r = 0,59$ $p < 0,001$	$r = 0,65$ $p < 0,001$

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую положительную средней силы корреляционную связь уровня MR-proADM с передне-задним размером ЛП ($r=0,64$, $p<0,001$) и медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,59$, $p<0,001$); статистически значимую положительную сильной силы корреляционную связь с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,71$, $p<0,001$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь уровня MR-proADM с передне-

задним размером ЛП ($r=0,68$, $p<0,001$), медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,65$, $p<0,001$), также выявлена статистически значимая положительная сильной силы корреляционная связь уровня MR-proADM с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,76$, $p<0,001$).

Таблица 26 – Корреляционные связи между уровнем MR-proADM и геометрическими параметрами ЛЖ в исследуемых группах

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Короткая ось ЛЖ в диастоле	$r = 0,42$ $p = 0,013$	$r = 0,69$ $p<0,001$
Короткая ось ЛЖ в систоле	$r = 0,39$ $p = 0,028$	$r = 0,57$ $p<0,001$
Длинная ось ЛЖ в диастоле	$r = 0,32$ $p = 0,041$	$r = 0,47$ $p = 0,001$
Длинная ось ЛЖ в систоле	$r = 0,3$ $p = 0,046$	$r = 0,42$ $p = 0,005$

Результаты корреляционного анализа выявили, в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь уровня MR-proADM как с размером короткой оси ЛЖ в диастоле ($r=0,42$, $p=0,013$) и систоле ($r=0,39$, $p=0,028$), так и с размером длинной оси ЛЖ в диастоле ($r=0,32$, $p=0,041$) и систоле ($r=0,3$, $p=0,046$).

В группе пациентов с ИКМП были выявлены статистически значимые положительные средней силы корреляционные связи уровня MR-proADM с размером короткой оси ЛЖ в диастоле ($r=0,69$, $p<0,001$) и в систоле ($r=0,57$, $p<0,001$), также выявлены статистически значимые положительные слабой силы корреляционные связи уровня MR-proADM с длинной осью ЛЖ как в диастоле ($r=0,47$, $p=0,001$), так и в систоле ($r=0,42$, $p=0,005$).

Таблица 27 - Корреляционные связи уровня MR-proADM с объемными и индексированными характеристиками ЛЖ

Показатель	ПИМ n = 43	ИКМП n = 47
Индекс сферичности в диастолу	r = 0,32 p = 0,034	r = 0,55 p < 0,001
Индекс сферичности в систолу	r = 0,34 p = 0,029	r = 0,69 p < 0,001
КДО	r = 0,37 p = 0,021	r = 0,71 p < 0,001
КСО	r = 0,35 p = 0,024	r = 0,69 p < 0,001
ФВ %	r = -0,35 p = 0,021	r = -0,67 p < 0,001

Результаты корреляционного анализа выявили в группе пациентов с ПИМ, статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь уровня MR-proADM с индексом сферичности в диастолу ($r=0,32$, $p=0,034$), статистически значимую положительную слабой силы корреляционную связь с индексом сферичности в систолу ($r=0,34$, $p=0,029$); также выявлены статистически значимая положительная слабой силы корреляционная связь уровня MR-proADM с КДО ($r=0,37$, $p=0,021$) и КСО ($r=0,35$, $p=0,024$) и статистически значимая отрицательная слабой силы корреляционная связь уровня MR-proADM с ФВ ($r=-0,35$, $p=0,021$).

В группе пациентов с ИКМП была выявлена статистически значимая положительная средней силы корреляционная связь уровня MR-proADM с индексом сферичности как в диастолу ($r=0,55$, $p<0,001$), так и в систолу ($r=0,69$, $p<0,001$), с КСО ($r=0,69$, $p<0,001$); также выявлены статистически значимая положительная сильной силы корреляционная связь уровня MR-proADM с КДО ($r=0,71$, $p<0,001$), и статистически значимая отрицательная средней силы корреляционная связь с ФВ ($r=-0,67$, $p<0,001$).

Таким образом, у пациентов исследуемых групп (ПИМ и ИКМП) прослеживалась ассоциация повышения уровня MR-proADM с ФК стенокардии и длительностью ХИБС, что является патогенетически обоснованным, поскольку выработка данного пептида, стимулятора неоваскуляризации, индуцируется гипоксией и ишемией. Также уровень данного пептида ассоциирован с уровнем САД (при ПИМ) и длительностью гипертонического анамнеза (при ПИМ и ИКМП).

Была выявлена ассоциация повышения уровня MR-proADM и выраженности ХСН у пациентов исследуемых групп (ФК ХСН, дистанция 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 MR-proADM и эхокардиографическими параметрами ЛП, а также ЛЖ. Данный пептид является эндогенным инотропным фактором, повышающимся в ответ на дилатацию ЛП и ЛЖ и снижение их сократительной функции. В связи с этим его повышение может рассматриваться как механизм компенсации и инотропной поддержки у пациентов с ПИМ и ИКМП. Причем, если у пациентов с ПИМ повышение MR-proADM больше ассоциировано с перестройкой ЛП, то при ИКМП – больше взаимосвязано с процессами левожелудочкового ремоделирования, на что указывает большая сила корреляционных связей между изучаемыми показателями в группе пациентов с ИКМП.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ В ПРОШЛОМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В рамках данного исследования было проведено 3-х летнее наблюдение за 38 пациентами с ПИМ, имеющими ХСН II и III ФК и была предпринята попытка прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов данной группы.

Оценивались следующие гендерно-анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели: возраст, пол, длительность симптомов ХИБС, наличие стенокардии, ФК стенокардии, длительность симптомов ХСН, ФК ХСН, дистанция в 6МХТ, количество баллов по ШОКС, длительность АГ в анамнезе, САД, ДАД, наличие ФПпост, уровень аннексина А5, уровень Bcl - 2, уровень NT-proBNP, уровень MR-proADM в плазме крови.

Далее при помощи пошаговой логит-регрессии производился 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: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, где

$z=2,985 \cdot \text{Аннексин А5} + 6,222 \cdot \text{MR-proADM} + 1,181 \cdot \text{ФПпост} - 21,363$;

- p - вероятность прогрессирования ХСН за 3 года у пациентов с ПИМ;
- MR-proADM – уровень среднерегионарного фрагмента проадреномедулина;
- ФПпост – наличие (2) или отсутствие (1) постоянной формы фибрилляции предсердий;
- e – константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Оценка его алгоритма производилась с использованием OmnibusTest ($\chi^2=35,13$, $df=1$; $p<0,001$), результаты которого указывают на статистическую значимость модели (таблица 28-29).

Таблица 28 - Результаты OmnibusTest

Шаг 1	χ^2	Число степеней свободы	Уровень значимости
Step	35,13	3	<0,001
Block	35,13	3	<0,001
Model	35,13	3	<0,001

В классификационной таблице приведены данные 3-х летнего наблюдения у пациентов с ПИМ (1 - заболевание стабильно, 2 - наблюдается увеличение ФК по ХСН как минимум на 1 пункт) и результаты, спрогнозированные при помощи разработанного алгоритма.

Таблица 29 - Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Течение ХСН		Процент правильных прогнозов
		Стабильно	Прогрессирует	
Течение	Стабильно	20	3	87
ХСН у пациентов с ПИМ	Прогрессирует	3	12	80,0
Суммарный процентный показатель 84,2				

Из 38-ми (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 12-ти пациентов (32%), «ложно-» (прогнозировано стабильное течение ХСН, реально- прогрессирующее) результаты у 3-х пациентов (8%). «Строго-» результаты получены у 20-ти пациентов (52%), «ложно +» (прогнозировано прогрессирующее течение ХСН, реально – стабильное течение) результаты получены у 3-х пациентов (8%). Таким образом, правильно были распознаны 32 случая, что составляет 84 %.

ДЧ разработанной прогностической модели - 80 %. ДС - 86,9%. ДЭ - 84%. ПЦПР - 80 %. ПЦОР – составила 13%.

При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил $r=0,67$.

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда (таблица 30). Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели.

Таблица 30 - Переменные в математической модели

Step 1	β -коэффициент регрессии	Значение статистического критерия Wald	p
Аннексин А5	2,985	5,814	0,009
MR-proADM	6,222	4,913	,021
ФПпост	1,181	4,511	0,039
Constant	-21,363	4,102	0,042

При пошаговом введении предикторов в математическую модель уравнение с одним предиктором (аннексин А5) достигало уровня 57%. С двумя предикторами (аннексин А5, MR-proADM) – 69%. С тремя – 84,2%.

Последующее пошаговое включение в алгоритм других предикторов не увеличивало уровень кронкордации и было признано нецелесообразным.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рисунок 2).

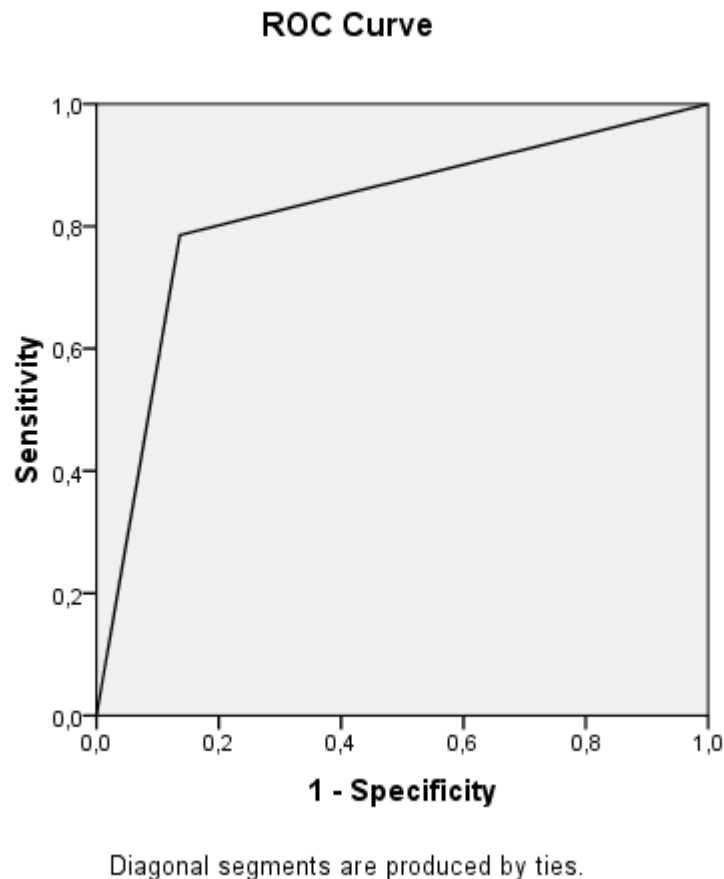


Рисунок 2 - ROC-кривая разработанной модели при ПИМ

Для разработанной модели, AUC составил 0,825 (95 % Доверительный интервал 0,673; 0,977), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Предложенный алгоритм, позволяет осуществлять 3-х летний прогноз прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ.

С целью установления пороговых значений аннексина A5 и MR-proADM для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

Пороговый уровень аннексина A5, 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] ($p = 0,042$).

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В рамках данного исследования было проведено 3-х летнее наблюдение за 40-ка пациентами с ИКМП, имеющими ХСН II и III ФК и была предпринята попытка прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов данной группы.

Оценивались следующие гендерно-anamnestические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели: возраст, пол, длительность симптомов ХИБС, наличие стенокардии, ФК стенокардии, длительность симптомов ХСН, ФК ХСН, дистанция в 6МХТ, количество баллов по ШОКС, длительность АГ в анамнезе, САД, ДАД, наличие ФПпост, уровень аннексина А5, уровень Bcl - 2, уровень NT-proBNP, уровень MR-proADM в плазме крови.

Далее при помощи пошаговой логит-регрессии производился 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: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, 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 мозгового натрийуретического пептида;
- MR-proADM – уровень среднерегионарного фрагмента проадреномедулина;
- 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 (таблица 31).

Таблица 31 - Результаты OmnibusTest

Шаг 1	χ^2	Число степеней свободы	Уровень значимости
Step	30,967	3	<0,001
Block	30,967	3	<0,001
Model	30,967	3	<0,001

В классификационной таблице приведены данные 3-х летнего наблюдения у пациентов с ИКМП (1 - заболевание стабильно, 2 - наблюдается увеличение ФК по ХСН как минимум на 1 пункт) и результаты, спрогнозированные при помощи разработанного алгоритма.

Таблица 31 - Классификационная таблица

Результаты наблюдения		Прогноз		
		Течение ХСН		Процент правильных прогнозов
		Стабильно	Прогрессирует	
Течение ХСН у пациентов с ИКМП	Стабильно	21	2	91,3
	Прогрессирует	3	14	82,4
Суммарный процентный показатель 87,5				

Из 40-ка (100 %) пациентов, отобранных для наблюдения «строго+» результаты получены у 14-ти пациентов (53%), «ложно-» (прогнозировано стабильное течение ХСН, реально - прогрессирование) результаты у 3-х пациентов (7%). «Строго-» результаты получены у 14-ти пациентов (35%), «ложно +» (прогнозировано прогрессирование ХСН, реально – стабильное течение) результаты получены у 2-х пациентов (5%). Таким образом, правильно были распознаны 35 случаев, что составляет 87,5 %.

ДЧ разработанной прогностической модели – 82,3 %. ДС - 91,3%. ДЭ - 87,5%. ПЦПР – 87,5 %. ПЦОР – составила 12,5%.

При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил $r=0,69$.

Проверка значимости коэффициентов, проводилась при помощи статистики Вальда (таблица 33). Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели.

Таблица 33 - Переменные в математической модели

Step 1	β -коэффициент регрессии	Значение статистического критерия Wald	p
NT-proBNP	0,058	6,281	0,001
Аннексин А5	3,607	5,134	0,005
MR-proADM	12,915	4,851	0,023
Constant	-64,451	4,312	0,038

При пошаговом введении предикторов в математическую модель уравнение с одним предиктором (NT-proBNP) достигало уровня 52%. С двумя предикторами (NT-proBNP, аннексин А5) – 73%. С тремя – 87,5%.

Последующее пошаговое включение в алгоритм других предикторов не увеличивало уровень кронкордации и было признано нецелесообразным.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (рисунок 3).

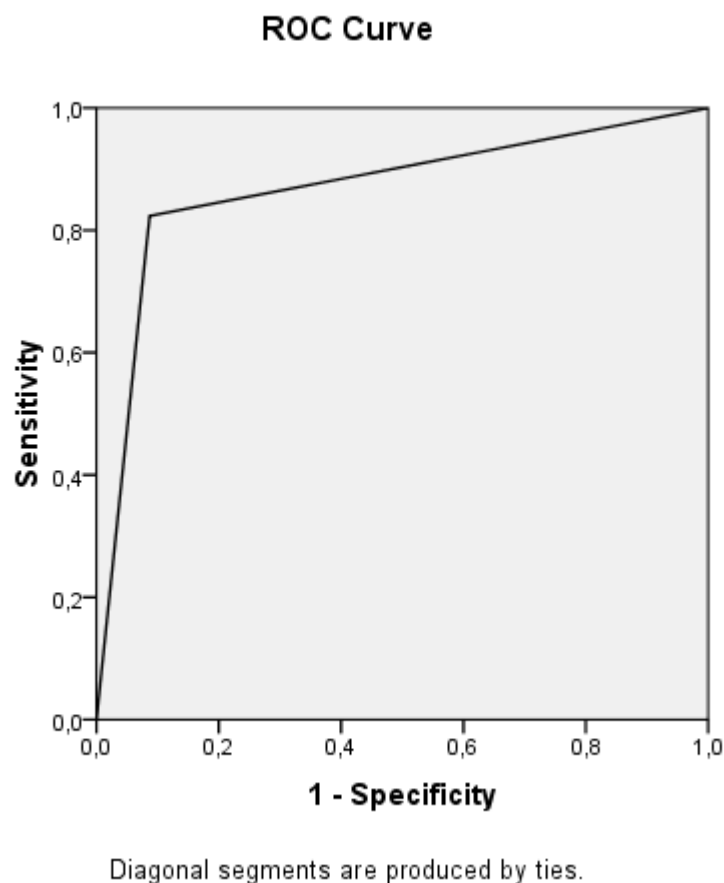


Рисунок 3 - ROC-кривая разработанной модели при ИКМП

Для разработанной модели, AUC составил 0,868 (95 % Доверительный интервал 0,742; 0,995), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Предложенный алгоритм, позволяет осуществлять 3-х летний прогноз прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП.

С целью установления пороговых значений NT-proBNP, аннексина А5 и MR-proADM для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

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] ($p = 0,037$).

Для демонстрации изложенных выше результатов исследования приводятся следующие клинические примеры.

Клинический пример № 1.

Больной Н., 57 лет, (карта стационарного больного № 4721), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГKB №4 имени В.И. Ленина с 10.04.15 г. по 22.04.15г. с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК III. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2013 год). Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. Вторичная артериальная гипертензия 2 степени. ХСН I А. ФК 2.

Сопутствующий: Хронический холецистит в стадии ремиссии.

Поступил с жалобами на повышение АД до 170/100 мм рт.ст; головные боли при повышении АД, давящие боли за грудиной, возникающие во время прохождения по ровной поверхности на 200 м; подъеме на один этаж, боли купируются приемом нитроглицерина, прекращением физической нагрузки; одышку при умеренной физической нагрузке; утомляемость;

Из анамнеза: С 50 лет стали беспокоить боли за грудиной при значительной физической нагрузке. В 2013 году перенес инфаркт миокарда, состоит на

«Д»-учете у кардиолога. Последняя госпитализация в 2014 г. по поводу прогрессирующей стенокардии. В последний месяц, на фоне постоянного приема назначенных препаратов, ухудшился контроль АД, чаще стали возникать гипертонические кризы. Госпитализирован в связи с ухудшением состояния.

Социальный статус: работает.

Наследственный анамнез: отец умер в возрасте 67 лет от инфаркта миокарда, у сестры артериальная гипертензия.

Вредные привычки: отрицает.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 170 см, вес 102 кг, индекс массы тела $35,3 \text{ кг/м}^2$, площадь поверхности тела $2,08 \text{ м}^2$.

Тип конституции гиперстенический. Общее состояние удовлетворительное. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы чистые, нормальной влажности, тургор кожи неизменен. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Перкуторно над легкими - легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное, несколько ослабленное, хрипов нет. ЧДД=19 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца незначительно приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, акцент II тона на аорте. $P_s=68$ в 1 мин, ЧСС=68 в 1 мин, $АД_D=АД_S=170/100 \text{ мм рт. ст.}$ Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена. Стопы пастозны. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 4 балла.

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты $5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 140 г/л, гематокрит 38,2, тромбоциты $237 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $7,4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 33%, сегментоядерные 59%, моноциты 8%. Скорость оседания эритроцитов 15 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 100,0 мл. Цвет соломенно-желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1023. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 1 – 2 - 2 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1 - 0 - 1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 73 г/л, альбумин 44,9 г/л, мочеви- на 5,8 ммоль/л, креатинин 98 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, триглицериды 1,1 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л, ЛПНП 2,4 ммоль/л, били- рубин общий 11,8 мкмоль/л, билирубин прямой 2,9 мкмоль/л, АСТ 23 ед/л, АЛТ 21 ед/л, натрий 148 мкмоль/л, калий 4,4 мкмоль/л, КФК-МФ 8,3 ед/л, ЛДГ 192 ед/л, протромбиновый индекс – 99 %.

Тест 6-МХ – 405 м.

Р-графия органов грудной клетки: Легочные поля без видимых патологиче- ских изменений. Корни структурны. Купол диафрагмы четкий. Синусы свободны. Сердце умеренно расширено в поперечнике за счет гипертрофии левого желудоч- ка, аорта уплотнена.

УЗИ органов брюшной полости и почек. Признаки хронического холецисти- та бескаменного. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. ЧСС - 68 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка. Диффузные нарушения процессов реполяризации левого желудочка. Рубцовые изменения боковой и задней стенки левого желудочка.

СМАД: Заключение: Днем стабильная систоло-диастолическая гипертен- зия с высокой вариабельностью систолического давления. Ночью - транзиторная систоло-диастолическая гипертензия. Нарушений циркадного профиля АД не вы- явлено. (Тип кривой – dipper). Исследование проведено на фоне отмены гипотен- зивной терапии

ЭхоКГ. Камеры сердца не расширены. Концентрическая гипертрофия лево- го желудочка. Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Глобальная сократительная способность левого желудочка не наруше- на. Выявлены зоны нарушения локальной сократимости боковой и задней стенки левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка по типу нару- шения релаксации. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регур- гитация I степени.

ЧСС 67 в мин. АД = 170/100 мм рт.ст. (на момент исследования)

КДР 4,7 см, КСР 3,3 см, ФВ ЛЖ 58 %, КДО лж 108 мл, КСО лж 41 мл, УО 71 мл, ЛП 3,6 см (4,2х3,1 см), ТМЖП 1,7 см, ТЗСЛЖ 1,5 см, ММЛЖ 262 г, ИМ-МЛЖ 124 г/м², V_e 0,56 м/с, V_a 0,85 м/с, V_e/V_a 0,65, индекс Tei ЛЖ 0,52 (по данным ТДЭхоКГ). СДЛА 14 мм рт.ст.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень NT-proBNP - 289 пг/мл;

Уровень Bcl - 2 - 25 МЕ/мл;

Уровень Аннексина А5 - 3,9 нг/мл;

Уровень MR-proADM - 0,79 нмоль/л;

$z=-3,62$; $p=0,03$.

Спрогнозировано стабильное течение ХСН. При повторном обследовании пациента через 3 года клинических и инструментальных признаков прогрессирования ХСН выявлено не было.

Клинический пример № 2.

Больной Г., 58 лет, (карта стационарного больного № 4782), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГKB № 4 имени В.И. Ленина с 14.06.15 г. по 29.06.15г. с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК II. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2014 год). Фибрилляция предсердий постоянная форма с нормосистолическим проведением. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. Вторичная артериальная гипертензия 3 степени ХСН II А. ФК 3.

Сопутствующий: Хронический панкреатит в стадии ремиссии.

Поступил с жалобами на головную боль, сопровождающуюся повышением АД до 190/110 мм рт. ст., одышку при незначительной физической нагрузке; давящие боли за грудиной при подъеме на 3 этаж; перебои в работе сердца; быструю утомляемость; выраженную общую слабость; отеки стоп; прибавку в весе.

Из анамнеза: с 35 лет на периодических медицинских осмотрах выявлялось повышение АД. По поводу артериальной гипертензии на учете у терапевта и кардиолога не состоял, гипотензивные препараты принимал не регулярно. В январе 2014 года перенес Q-образующий инфаркт миокарда, через год после этого стал отмечать ухудшение состояния слабость, одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, перебои в работе сердца, периодически отеки нижних конечностей. Регулярно наблюдается у кардиолога, неоднократно лечился в стационарах города. В последние около 3 месяца стал пропускать прием лекарственных препаратов, после чего отметил выраженное ухудшение самочувствия с вышеописанными жалобами, частые гипертонические кризы, по поводу чего неоднократно обращался за экстренной медицинской помощью.

Социальный статус: не работает.

Наследственный анамнез: мать умерла в возрасте 63 лет от острого нарушения мозгового кровообращения.

Вредные привычки: курение (1 пачка в день), индекс курящего человека – 25 пачка/лет, с 2014 года не курит.

Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 170 см, вес 78 кг, индекс массы тела $26,9 \text{ кг/м}^2$, площадь поверхности тела $1,91 \text{ м}^2$.

Тип конституции нормостенический. Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы бледные, чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Перкуторно над легкими - легочный звук, притупление легочного звука в нижнее-боковых отделах. Аускультативно: дыхание везикулярное, в нижнее-боковых отделах несколько ослабленное, выслушиваются единичные влажные хрипы. ЧДД=19 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости перкуторно расширены влево до левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм сердечной деятельности неправильный. Ps - аритмичный, 77 в 1 мин, ЧСС=85 в 1 мин. АД_D=АД_S=190/110 мм рт. ст. Язык влажный, умеренно обложенный желтым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пе-

чень перкуторно не увеличена. Отмечается отечность стоп. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 7 баллов.

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты $4,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 125 г/л, гематокрит 39,3, тромбоциты $216 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,6 \times 10^9/л$, лимфоциты 32%, сегментоядерные 65 %, моноциты 5 %. Скорость оседания эритроцитов 13 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 100,0 мл. Цвет желтоватый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1017. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 0-0-1 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1-2-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, альбумин 39,5 г/л, мочевины 6,1 ммоль/л, креатинин 105 мкмоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л, ЛПВП 1,4 ммоль/л, ЛПНП 2,2 ммоль/л., билирубин общий 20 мкмоль/л, билирубин прямой 4 мкмоль/л, АСТ 22 ед/л, АЛТ 24 ед/л, натрий 138 мкмоль/л, калий 4,1 мкмоль/л, КФК-МФ 9,2 ед/л, ЛДГ 188 ед/л, протромбиновый индекс 96 %.

Тест 6-МХ – 280 м.

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

УЗИ органов брюшной полости и почек: Диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

ЭКГ: Электрическая ось сердца отклонена влево. Ритм – синусовый, единичные желудочковые extrasystoles. ЧСС – 94 - 122 в мин. Рубцовые изменения передне-перегородочной и боковой стенок левого желудочка. Гипертрофия левого желудочка и левого предсердия.

ЭхоКГ. Дилатация левого предсердия Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального

клапанов. Глобальная сократительная способность левого желудочка не нарушена. Выявлено нарушение локальной сократимости боковой стенки левого желудочка. Псевдонормальный тип спектра трансмитрального доплеровского потока. Митральная регургитация 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени.

ЧСС 67 в мин. АД = 170/100 мм рт.ст. (на момент исследования)

КДР 4,9 см, КСР 3,6 см, ФВ ЛЖ 51 %, КДО лж 117 мл, КСО лж 63 мл, УО 64 мл, ЛП 5,6 см (5,8x4,6 см), ТМЖП 1,6 см, ТЗСЛЖ 1,8 см, ММЛЖ 321 г, ИМ-МЛЖ 137 г/м², V_e/V_a 1,3, индекс Tei ЛЖ 0,51 (по данным ТДЭхоКГ). СДЛА 35 мм рт.ст.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень NT-proBNP - 331 пг/мл;

Уровень Bcl - 2 - 22 МЕ/мл;

Уровень Аннексина А5 - 4,8 нг/мл;

Уровень - MR-proADM - 1,1 нмоль/л;

$z=2,17$; $p=0,89$.

Спрогнозировано прогрессирование ХСН. При повторном обследовании пациентки через 3 года было выявлено прогрессирование ХСН до III ФК.

Клинический пример № 3.

Больной Г., 56 лет, (карта стационарного больного № 4794), находился на стационарном лечении в ГБУЗ ГКБ № 4 имени В.И. Ленина с 16.06.15 г. по 02.07.15г. с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения ФК II. Перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда (2013 год). Ишемическая кардиомиопатия. Фибрилляции предсердий, постоянная форма с тахисистолическим проведением. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. ХСН II А. ФК 3.

Сопутствующий: Хронический бронхит фаза ремиссии. Хронический панкреатит фаза ремиссии.

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

Из анамнеза: с 40 лет страдает артериальной гипертензией, по поводу чего состоял на учете у терапевта и кардиолога. В 2013 году перенес Q-образующий инфаркт миокарда, после этого стал отмечать ухудшение состояния слабость, выраженную одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, отеки нижних конечностей. В июне 2014 года госпитализирован в ГКБ № 3, где по данным ЭхоКГ выявлено расширение камер сердца со снижением ФВ ЛЖ и выставлен диагноз Ишемическая кардиомиопатия. После выписки из стационара регулярно наблюдается у кардиолога, неоднократно лечился в стационарах города. В последние около 3 месяца стал отмечать ухудшение самочувствия с вышеописанными жалобами.

Социальный статус: не работает.

Наследственный анамнез отягощен: мать и отец страдали артериальной гипертензией.

Вредные привычки отрицает. Объективные данные. Антропометрические параметры: рост 165 см, вес 81 кг, индекс массы тела 29,7 кг/м².

Тип конституции нормостенический. Общее состояние средней тяжести. Положение в кровати с приподнятым головным концом. В сознании, контактен, на вопросы отвечает правильно. Кожные покровы бледные, чистые, нормальной влажности, тургор кожи в норме. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Перкуторно над легкими - легочный звук, притупление легочного звука в нижнее-боковых отделах. Аускультативно: дыхание везикулярное, в нижнее-боковых отделах несколько ослабленное, выслушиваются влажные хрипы до 1/3. ЧДД=20 в 1 минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены в обе стороны: влево на 1,5 см, вправо на 1 см. Тоны сердца глухие, ритм сердечной деятельности неправильный, выслушивается систолический шум на верхушке сердца. Ps - аритмичный, 97 в 1 мин, ЧСС=118 в 1 мин.

$AD_D=AD_S=110/70$ мм рт. ст. Язык влажный, умеренно обложенный беловатым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена. Отмечаются отеки голеней и стоп. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный. ШОКС – 8 баллов.

Проведено обследование: Общий (клинический) анализ крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 122 г/л, гематокрит 39,1, тромбоциты $225 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,4 \times 10^9/л$, лимфоциты 31%, сегментоядерные 63 %, моноциты 6 %. Скорость оседания эритроцитов 15 мм/час.

Общий анализ мочи: Количество 100,0 мл. Цвет желтоватый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1012. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 0-0-1 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1-2-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 65 г/л, альбумин 39,1 г/л, мочевины 5,6 ммоль/л, креатинин 103 мкмоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, холестерин 4,8 ммоль/л, триглицериды 0,8 ммоль/л, ЛПВП 1,3 ммоль/л, ЛПНП 2,3 ммоль/л., билирубин общий 23 мкмоль/л, билирубин прямой 4,1 мкмоль/л, АСТ 25 ед/л, АЛТ 26 ед/л, натрий 141 мкмоль/л, калий 4,2 мкмоль/л, КФК-МФ 9,1 ед/л, ЛДГ 192 ед/л, протромбиновый индекс 98 %.

Тест 6-МХТ – 210 м.

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

УЗИ органов брюшной полости и почек: Диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. В почках эхо-структурных изменений не выявлено.

ЭКГ: Электрическая ось сердца отклонена влево. Ритм - фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. ЧСС – 94 - 122 в мин. Рубцовые изменения передне-перегородочной и боковой стенок левого желудочка. Гипертрофия левого желудочка и левого предсердия.

ЭхоКГ: Дилатация левого желудочка, левого предсердия, правого предсердия. Уплотнение створок аортального клапана и стенок аорты. Глобальная сократительная способность левого желудочка снижена. Диффузный гипокинез стенок левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по рестриктивному типу. Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Признаки легочной гипертензии 1 степени. Перикард без особенностей. Патологических образований в полостях сердца не выявлено.

ЧСС 94 - 122 в мин (фибрилляция предсердий). АД = 100/70 мм рт.ст. (на момент исследования)

КДР 7,3 см, КСР 6,1 см, ФВ ЛЖ 30 %, КДО лж 274 мл, КСО лж 194 мл, УО 42 мл, ЛП 4,2 см (4,4x4,6 см), ПЖ 2,4 см, ПП 4,8x3,6 см. ТМЖП 1,0 см, ТЗСЛЖ 0,7 см, ММЛЖ 269 г, ИММЛЖ 144 г/м², V_e 0,85 м/с, V_a 0,34 м/с, V_e/V_a 2,5, индекс Tei ЛЖ 0,99 (по данным ТДЭхоКГ). СДЛА 37 мм рт.ст.

Результаты специальных лабораторных исследований:

Уровень Bcl - 2 – 15,1 МЕ/мл;

Уровень NT - proBNP – 520 пг/мл;

Уровень Аннексина А5 – 4,2 нг/мл;

Уровень MR-proADM – 1,35 нмоль/л;

$z=-5,766$; $p=0,003$.

Спрогнозировано стабильное течение ХСН.

При обследовании через 3 года состояние пациента оставалось стабильным, ХСН не прогрессировала и продолжала соответствовать третьему функциональному классу.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании изученных литературных источников и проведенного комплексного научного исследования, несомненно, можно рассуждать о перспективности изучения показателей маркеров апоптоза для разработки новых методов диагностики и оценки прогноза ИКМП и ПИМ.

Целью диссертационного исследования явилось – 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.

При этом было обследовано 90 пациентов с ХИБС, из которых 43 пациента (1 группа) с ПИМ; 47 пациентов (2 группа) с ИКМП; 30 соматически здоровых лиц, включенных в группу контроля.

Диагноз ПИМ, ИКМП, ХСН устанавливали в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Проводилась оценка клинического состояния пациентов по шкале ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000г.). ФК ХСН выставляли по результатам 6МХТ.

Все пациенты получали соответствующее лечение согласно стандартам.

Всем включенным в исследование пациентам проводился сбор жалоб и анамнеза; осмотр, включающий пальпацию, перкуссию, аускультацию; проводились современные функциональные и лабораторные исследования по стандартной методике с интерпретацией результатов по общепринятым нормативам.

Для проведения статистического анализа применяли программы STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и SPSS-16.

Проанализировав литературные источники по изучению маркеров апоптоза при сердечных расстройствах, мы пришли к выводу, что данная проблема изучена недостаточно и имеет противоречивые данные.

В связи с неоднозначностью изученных литературных данных, мы провели данное исследование.

Нашей первой задачей было - оценка уровней аннексина A5 и Bcl - 2 у пациентов с ИКМП и ПИМ.

Проведенное нами исследование доказывает, что у пациентов с ХИБС, уровень аннексина A5 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с ИКМП уровень данного маркера был статистически значимо выше, чем у пациентов с ПИМ. В то же время значение медианы уровня Bcl - 2 было статистически значимо ниже в исследуемых группах по сравнению с группой контроля, причем самые низкие показатели уровня Bcl - 2 отмечались в группе пациентов с ИКМП.

Таким образом, у пациентов с ПИМ и ИКМП имелся дисбаланс проапоптотического и антиапоптотического факторов крови, что требует более углубленного изучения этих факторов при данных заболеваниях для расширения диапазона их диагностической роли.

Далее, мы привели данные других исследователей по изучению маркеров апоптоза при различных сердечных заболеваниях.

Широко изучалась роль апоптоза в патогенезе ДКМП в исследовании W. Yong с соавторами. Было установлено значительное увеличение экспрессии Bcl - 2 и интенсификации апоптоза в верхушках левого и правого желудочков у пациентов с ДКМП. При этом предположено, что увеличение экспрессии Bcl - 2 может указывать на наличие компенсаторного механизма у пациентов с ДКМП; и доказано, что нарушение регуляции Bcl - 2 и специфических микро-РНК может играть ключевую роль в патогенезе ДКМП [164].

Также активно изучалась роль белков семейства Bcl - 2 у пациентов с ИБС и ДКМП в работе A. K. Mahboob с соавторами. У пациентов с ИБС и ДКМП, наблюдались повышенные уровни Bcl - 2, Bcl - XL, Bak и Bax. При этом, в группе с ИБС отмечалось значительное увеличение уровня Bax, по сравнению с группой пациентов с ДКМП. Увеличение уровня Bcl - 2 и Bcl-XL, несомненно, говорило о сопутствующем компенсаторном антиапоптотическом механизме у пациентов с ИБС и ДКМП [138].

Ранее проводились исследования по изучению процесса апоптоза при ИМ. Так С. М. Rob с соавторами выявили, что у пациентов с ИМ определяется повышенный уровень эндогенного аннексина А5 в плазме крови. При этом, введение экзогенного аннексина А5 приводило к противовоспалительным и антиапоптотическим эффектам, что приводило к уменьшению постишемического ремоделирования ЛЖ и улучшению функции сердца [146].

У пациентов с ХСН, вызванной ИБС, гипертонической болезнью и кардиомиопатиями С. D. Wenxiu Liu и соавторы, выявили значительное повышение уровня воспалительных цитокинов и Вах по сравнению с группой контроля; при этом уровень Bcl - 2 был значительно ниже. Авторами было доказано, что уровни экспрессии интерлейкина - 1b, микро-РНК, интерлейкина - 6 и фактора некроза опухоли - α , Вах были связаны со стадией ХСН; а уровень Bcl - 2 положительно коррелировал с сердечной функцией [145].

В исследовании Ugaoka M. и соавторов, было показано, что у пожилых людей с сердечно-сосудистой патологией и цереброваскулярными заболеваниями уровень Bcl - 2 значительно ниже, при этом окислительный стресс митохондрий значительно увеличен. Ими установлено, что Bcl - 2 участвует в регулировании митохондриального окислительно-восстановительного процесса в эндотелиальных клетках. Доказано, что потеря Bcl - 2 в процессе старения приводит к усугублению нарушения ангиогенеза [155].

Таким образом, вышеуказанные литературные данные, указывают на то, что при ХИБС данная проблема малоизучена и ряд вопросов остаются дискуссионными. Изучаемые маркеры апоптоза не изучались в зависимости от наличия нарушения ритма, в зависимости от ФК и стадии ХСН.

Следующей задачей нашего исследования явилось - проведение сравнительного анализа уровней аннексина А5 и Bcl - 2 в исследуемых группах пациентов, в зависимости от наличия/отсутствия у пациентов нарушения ритма, а именно ФПпост.

Нами выявлено, что у пациентов с ПИМ с ФПпост отмечалось статистически значимое повышение уровня аннексина А5, как по сравнению с группой кон-

троля, так и по сравнению с пациентами с ПИМ с правильным ритмом. Однако, показатель аннексина А5 у пациентов с ИКМП с ФПпост был статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с пациентами с ИКМП с правильным ритмом и с ПИМ с ФПпост.

У пациентов с ПИМ с ФПпост отмечалось статистически значимое снижение уровня Bcl - 2, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с пациентами с ПИМ с правильным ритмом. А у пациентов с ИКМП с ФПпост значение уровня Bcl - 2 было статистически значимо ниже, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с пациентами с ИКМП с правильным ритмом и с ПИМ с ФПпост.

Следует указать, что в известной нам литературе аналогичных исследовательских работ не встретилось. Из вышеизложенного вытекает следующий вывод, 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 низким уровнем маркера Bcl - 2 по сравнению с лицами с правильным ритмом.

Особый интерес у нас вызывало выявление связи ФК ХСН с уровнем аннексина А5 и Bcl - 2. Мы провели исследование уровней данных маркеров апоптоза в группах пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от ФК ХСН.

Продemonстрировано, что у пациентов с ПИМ и ИКМП с II, III, IV ФК ХСН уровень аннексина А5 статистически значимо выше, а уровень Bcl - 2 статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Однако, у пациентов с ПИМ и ИКМП с более высоким ФК ХСН уровень аннексина А5 был статистически значимо выше, а уровень Bcl - 2 статистически значимо ниже, при этом уровень аннексина А5 у пациентов с ИКМП со II, III, IV ФК ХСН был статистически значимо выше, а уровень Bcl - 2 статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с ПИМ с соответствующим ФК ХСН.

Таким образом, в обеих изучаемых группах с более высоким ФК ХСН были выявлены высокие значения уровня аннексина А5, что указывает на роль процессов апоптоза в прогрессировании ХСН.

Также выявлено, что в обеих группах пациентов снижение медианы уровня Bcl - 2 ассоциируется с увеличением ФК ХСН.

Также мы изучили значение уровня маркеров апоптоза у пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от стадии ХСН.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I–IIA ст. и ХСН IIB – III ст., получены статистически значимые высокие показатели уровня аннексина A5 в сравнении с соматически здоровыми лицами. При этом у пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIB – III ст. показатели уровня аннексина A5 были выше, чем в соответствующих группах с ХСН I - IIA ст.

Однако самое высокое значение медианы уровня аннексина A5 отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIB – III ст., что указывает на роль апоптоза в прогрессировании не только клинических проявлений ХСН, но и структурных изменений миокарда.

При изучении уровня Bcl - 2 в исследуемых группах были получены следующие результаты.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I–IIA ст. и ХСН IIB – III ст., было выявлено статистически значимое снижение уровня Bcl - 2, по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом у пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIB – III ст. выявлены более низкие значения уровня Bcl - 2, чем в группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I - IIA ст. Однако самое низкое значение медианы уровня Bcl - 2 отмечалось в группе пациентов с ИКМП с ХСН IIB – III ст.

Следовательно, имеется несомненная диагностическая значимость данных маркеров при объективизации ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

На втором этапе, в качестве группы сравнения, мы изучили уровень NT – proBNP в исследуемых группах.

У пациентов, как с ИКМП, так и с ПИМ, уровень NT - proBNP был статистически значимо выше по сравнению с лицами контрольной группы. Однако 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.

Далее мы также изучили взаимосвязь уровня NT - proBNP в исследуемых группах с наличием ФПост; значение уровня NT - proBNP в зависимости от ФК и стадии ХСН.

Было выявлено, что в крови 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 обеих исследуемых группах с ПИМ и ИКМП с ХСН ФК II, III, IV значение медианы уровня NT - proBNP статистически значимо превышает показатели группы соматически здоровых лиц.

Наиболее высокие значения уровня NT - proBNP выявлялись в группах с ИКМП и ПИМ с ФК IV ХСН, а наименьшие значения медианы уровня NT - proBNP в группах с ИКМП и ПИМ с ФК II ХСН. При этом у пациентов с ИКМП значение медианы уровня NT - proBNP статистически значимо превышало уровень данного маркера в группе пациентов с ПИМ.

Таким образом, как при ПИМ, так и при ИКМП были выявлены более высокие значения уровня NT - proBNP у пациентов с более высоким ФК ХСН, что подтверждает диагностическую ценность данного пептида при объективизации клинических проявлений ХСН.

У пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН I–IIA ст. и ХСН IIB – III ст., было выявлено статистически значимое повышение уровня NT - proBNP, по сравнению с группой контроля. В группах пациентов с ИКМП и ПИМ с ХСН IIB – III ст. показатели уровня NT – proBNP были выше, чем в соответствующих группах с ХСН I - IIA ст. Более выраженное значение NT - proBNP зафиксировано у пациентов с ИКМП с ХСН IIB – III ст., что указывает на наибольшие структурные изменения миокарда желудочков, сопровождающиеся их значительной дилатацией у пациентов данной группы.

В отечественной и зарубежной литературе достаточно работ по изучению NT – proBNP при ИКМП, ХСН. Наши выводы подтверждают заключения сделанные другими авторами.

Далее мы изучили корреляционные связи между уровнями маркеров апоптоза и NT-proBNP. Результаты корреляционного анализа выявили статистически значимую положительную средней силы корреляционную связь между уровнем аннексина A5 и NT-proBNP и статистически значимую отрицательную слабой силы корреляционную связь уровня Bcl - 2 с NT-proBNP.

На третьем этапе мы изучили возможные корреляционные связи между уровнями маркеров апоптоза, анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ИКМП и ПИМ.

У пациентов исследуемых групп (ПИМ и ИКМП) прослеживалась ассоциация повышения уровня аннексина A5 и снижения уровня Bcl - 2 с ФК стенокардии и длительностью ХИБС, отражающая роль ишемических процессов в миокарде в индукции апоптоза с угнетением антиапоптотических механизмов. Также на процессы апоптоза и антиапоптотической регуляции оказывало влияние напряжение сдвига, опосредованное АГ, на что указывали выявленные ассоциации между уровнем САД, длительностью гипертонического анамнеза и изучаемыми маркерами апоптоза у пациентов с ПИМ и ИКМП.

Было выявлено негативное влияние апоптотического дисбаланса (повышения аннексина A5 и снижения Bcl - 2) на выраженность ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП (ФК ХСН, дистанция в 6МХТ, количество баллов по ШОКС).

Важно отметить, что продемонстрирована большая сила связей у пациентов с ИКМП, по сравнению с пациентами с ПИМ.

Кроме того, в исследуемых группах прослеживались ассоциации между уровнем аннексина A5, Bcl - 2 и эхокардиографическими параметрами ЛП, а также ЛЖ.

Выявлена связь между изучаемыми маркерами и геометрическими параметрами левых отделов сердца в соответствующих группах пациентов.

Однако, следует отметить, что у пациентов с ПИМ апоптотический процесс выраженнее оказывает влияние на перестройку ЛП, а у пациентов с ИКМП на перестройку ЛЖ.

Ниже приведены литературные данные по изучению влияния маркеров апоптоза на ремоделирование миокарда.

Ранее проведено исследование Akbarzadeh R. и соавторами по изучению процесса апоптоза у пациентов с ОИМ. Авторами убедительно доказано, что апоптоз вовлечен в неблагоприятное ремоделирование ЛЖ при ОИМ. При этом выявлено повышение уровня Вах и уменьшение уровня Bcl - 2. Полученные данные указывают на возможность терапевтического вмешательства у пациентов в период восстановления после ОИМ [108].

Также Хлаповым А. П. с соавторами изучалась роль апоптоза кардиомиоцитов на ранних этапах развития дилатационного процесса в ЛЖ. При увеличении КДО роль апоптоза кардиомиоцитов снижалась. Были получены результаты, которые свидетельствуют о важной предикторной роли регуляторных элементов апоптотического каскада и максимальной эффективности терапии ИБС и ХСН на ранних этапах их развития [101].

Ранее Владимирская Т. Э. и соавторы установили, что апоптоз кардиомиоцитов является важной составляющей постинфарктного ремоделирования миокарда; что апоптотические кардиомиоциты составляют основу очагов ишемических поражений миокарда. При острой ишемической дистрофии и ИМ наблюдается прямая зависимость между объемом ишемического повреждения кардиомиоцитов и интенсивностью апоптоза [26; 27].

На следующем этапе диссертационной работы мы изучили роль адреномедуллина в апоптотическом процессе сердечных клеток.

Так, Svenja H. доказал, что АМ является ингибитором апоптоза кардиомиоцитов. Было выявлено участие АМ и его предшественника в локальном воспалении сердечной ткани при ИМ, а также существенное влияние АМ на процессы ремоделирования после ИМ [148].

Результаты исследования Tokudome T. указывают на то, что АМ ингибирует индуцированный доксорубицином апоптоз миоцитов сердца. Автором установлено, что усиленная продукция АМ доксорубицином оказывает эндогенный антиапоптотический эффект. Установлено, что АМ является аутокринным фактором,

который может играть защитную роль против повреждения кардиомиоцитов доксорубицином [152].

Ранее в работе Kato T. с соавторами было выявлено участие АМ в снижении общего периферического сосудистого сопротивления и снижении АД, увеличении ЧСС, сердечного выброса и ударного объема [162].

Также Kim W. и соавторы продемонстрировали, что индуцированный адренomedуллином ангиогенез и вазодилатация могут синергично улучшать перфузию крови в ишемизированных тканях [158].

Nishikimi T. и соавторы выявили, что при ХСН АМ увеличивает сердечный выброс, оказывает вазодилатирующий, натрийуретический и кардиопротективные эффекты [141].

Наше внимание привлек тот факт, что АМ принимает участие в процессе ингибирования апоптоза кардиомиоцитов.

Вышеуказанные литературные данные подтверждают, что АМ является вазоактивным веществом. Данный пептид активно изучался при ОИМ, гипертонической болезни, ХСН, но зачастую полученные данные носили противоречивый характер. Работ по изучению данного пептида при сердечно-сосудистых заболеваниях не достаточно. Маркер не изучался у пациентов с ПИМ и ИКМП в зависимости от наличия нарушения ритма, ФК и стадии ХСН.

В связи с чем на четвертом этапе мы решили изучить уровень MR - proADM в исследуемых группах. В группе пациентов с ПИМ значение уровня MR-proADM было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с ИКМП значение уровня MR-proADM было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с ПИМ.

Далее приведены результаты исследования уровня MR-proADM в группах пациентов с ИКМП и ПИМ в зависимости от ФК ХСН, стадии ХСН, в зависимости от наличия/отсутствия у пациентов ФПпост.

Исследование показало, что наличие ФПпост в обеих группах ассоциировано со статистически значимо более высокими уровнями MR-proADM по сравне-

нию с лицами с правильным ритмом. Следовательно, АМ вполне может использоваться в качестве прогностического маркера в объективизации стадии ХСН у пациентов с ПИМ и ИКМП.

На пятом этапе мы изучили возможные корреляционные связи между анамнестическими данными, показателями ремоделирования левых отделов сердца и уровнем MR-proADM в исследуемых группах.

У пациентов исследуемых групп (ПИМ и ИКМП) прослеживалась ассоциация повышения уровня MR-proADM с ФК стенокардии и длительностью ХИБС, что является патогенетически обоснованным, поскольку выработка данного пептида, стимулятора неоваскуляризации, индуцируется гипоксией и ишемией. Также уровень данного пептида ассоциирован с уровнем САД (при ПИМ) и длительностью гипертонического анамнеза (при ПИМ и ИКМП).

Была выявлена ассоциация повышения уровня MR-proADM и выраженностью ХСН у пациентов исследуемых групп (ФК ХСН, дистанция 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 MR-proADM и эхокардиографическими параметрами ЛП, а также ЛЖ. Данный пептид является эндогенным инотропным фактором, повышающимся в ответ на дилатацию ЛП и ЛЖ и снижение их сократительной функции. В связи с этим его повышение может рассматриваться как механизм компенсации и инотропной поддержки у пациентов с ПИМ и ИКМП. Причем, если у пациентов с ПИМ повышение MR-proADM больше ассоциировано с перестройкой ЛП, то при ИКМП – ЛЖ.

Заключительным этапом нашего исследования явилось - проведение 3-х летнего наблюдения за 38 пациентами с ПИМ с ХСН II и III ФК и оценка прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов данной группы.

Был проведен анализ гендерно - анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных показателей (возраст, пол, длительность симптомов

ХИБС, наличие стенокардии, ФК стенокардии, длительность симптомов ХСН, ФК ХСН, дистанция в 6МХТ, количество баллов по ШОКС, длительность АГ в анамнезе, САД, ДАД, наличие ФПпост, уровень аннексина А5, уровень Bcl - 2, уровень NT-proBNP, уровень MR-proADM в плазме крови).

Далее при помощи пошаговой логит - регрессии производился 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: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, где

$$z=2,985* \text{Аннексин А5}+6,222* \text{MR-proADM}+1,181*\text{ФПпост}-21,363$$

- p - вероятность прогрессирования ХСН за 3 года у пациентов с ПИМ;
- MR-proADM – уровень среднерегионарного фрагмента проадреномедулина;
- ФПпост – наличие (2) или отсутствие (1) постоянной формы фибрилляции предсердий;
- e – константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Из 38-ми пациентов, правильно были распознаны 32 случая, что составляет 84 %.

ДЧ разработанной прогностической модели - 80 %. ДС - 86,9%. ДЭ - 84%. ПЦПР - 80 %. ПЦОР – составила 13%. При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил $r=0,67$.

При пошаговом введении предикторов в математическую модель уравнение с одним предиктором (аннексин А5) достигало уровня 57%. С двумя предикторами (аннексин А5, MR-proADM) – 69%. С тремя – 84,2%.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Для разработанной модели, AUC составил 0,825 (95 % Доверительный интервал 0,673; 0,977), что

указывало на отличное качество разработанного алгоритма. Предложенный алгоритм, позволяет осуществлять 3-х летний прогноз прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ. С целью установления пороговых значений аннексина А5 и MR - proADM для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ПИМ с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

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] ($p = 0,042$).

Далее в рамках данного исследования было проведено 3-х летнее наблюдение за 40-ка пациентами с ИКМП, имеющими ХСН II и III ФК и была предпринята попытка прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов данной группы.

Анализировались те же гендерно - анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели, что и у пациентов с ПИМ. Далее при помощи пошаговой логит - регрессии производился 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: $p = \frac{1}{(1+e^{-z})}$, 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 проадреномедулина;
- 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.

Из 40-ка пациентов правильно были распознаны 35 случаев, что составляет 87,5 %. ДЧ разработанной прогностической модели – 82,3 %. ДС - 91,3%. ДЭ - 87,5%. ПЦПР – 87,5 %. ПЦОР – составила 12,5%. При расчете прогностической критериальной валидности теста коэффициент валидности составил $\gamma=0,69$.

При пошаговом введении предикторов в математическую модель уравнение с одним предиктором (NT-proBNP) достигало уровня 52%. С двумя предикторами (NT-proBNP, аннексин А5) – 73%. С тремя – 87,5%.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC- анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Для разработанной модели, AUC составил 0,868 (95 % Доверительный интервал 0,742; 0,995), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Предложенный алгоритм, позволяет осуществлять 3-х летний прогноз прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП.

С целью установления пороговых значений NT-proBNP, аннексина А5 и MR-proADM для прогноза прогрессирования ХСН у пациентов с ИКМП с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

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 A5 и снижение уровня Bcl – 2, что отражает наличие апоптотического дисбаланса. Уровни маркеров апоптоза аннексина A5 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 сравнению 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АМ	- адреномедуллин
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДКМП	- дилатационная кардиомиопатия
ДС	- диагностическая специфичность
ДЧ	- диагностическая чувствительность
ДЭ	- диагностическая эффективность
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИКМП	- ишемическая кардиомиопатия
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
КДО	- конечный диастолический объем
КСО	- конечный систолический объем
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ПИМ	- перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
ПЦПР	- прогностическая ценность положительного результата
ПЦОР	- прогностическая ценность отрицательного результата
про-АМ	- проадреномедуллин
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССС	- сердечно-сосудистая система
СФВЛЖ	- сохраненная фракция выброса левого желудочка

ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ФПпост	- фибрилляция предсердий постоянная форма
ХИБС	- хроническая ишемическая болезнь сердца
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния пациента при хронической сердечной недостаточности
ЭКГ	- электрокардиография
ANKRD1	- анкириновый повторный домен 1
Bcl-2	- В клеточная лимфома - 2
NT-proBNP	- N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
MR-proADM	- среднерегионарный фрагмент проадреномедуллина
NYHA	- классификация сердечной недостаточности Нью-йоркской ассоциации сердца
6MXT	- тест с 6-минутной ходьбой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенов, А. И. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза / А. И. Аксенов, О. С. Полунина // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии - 2018. - № 1 (26). - С. 12-16.
2. Алиева, А. М. Диагностические возможности предшественников натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А. М. Алиева, А. В. Стародубова, Т. В. Пинчук // Лечебное дело. - 2014. - № 3. - С. 32-41.
3. Алиева, А. М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / А. М. Алиева // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. - № 1. – С. 26-31.
4. Аляви, А. Л. Особенности показателей ремоделирования левого желудочка и уровня мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А. Л. Аляви, Д. К. Туляганова, Д. Б. Махкамова [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 235.
5. Андриянова, А. В. Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: автореф. дис. канд. мед.наук. - Томск, 2015. – С. 25.
6. Аронов, Д. М. Организационные вопросы кардиореабилитационной службы в России. Результаты пилотного проекта "Развитие системы реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации" / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - № 6. – С. 4-12.
7. Арушанян, Э. Б. Современные представления о происхождении циркадных колебаний деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. - 2012. - № 4. - С. 11–17.

8. Ахминеева, А. Х. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 29-31.
9. Барбук, О. А. Оценка внутрисердечной гемодинамики у пожилых с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / О. А. Барбук, С. А. Мацкевич, М. И. Бельская [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 12.
10. Березикова, Е. Н. Клинико–генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: автореф. дис. д–ра мед.наук. – Томск. 2014. – С. 51.
11. Березикова, Е. Н. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Березикова, М. Г. Пустоветова, С. Н. Шилов, А. В. Ефремов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2012. - Т. 16, № 4. - С. 55-58.
12. Бермагамбетова, Г. Н. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей стран СНГ / Г. Н. Бермагамбетова // Вестник КАЗНМУ. – 2013. – № 1. – С. 71.
13. Благова, О. В. Что стоит за диагнозом ДКМП (результаты диагностики у 220 больных с применением биопсии) / О. В. Благова, А. В. Недоступ, Е. А. Коган [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 362-363.
14. Бобылев, А. А. Выраженность кардиальной дисфункции и уровень биомаркеров у лиц с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и внебольничной пневмонией / А. А. Бобылев, С. А. Рачина, Р. С. Козлов, С. Н. Авдеев // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 84.

15. Бойцов, С. А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира / С. А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 5, № 16. – С. 9-19.
16. Болотова, Е. В. Анализ смертности от болезней системы кровообращения в амбулаторно-поликлиническом отделении / Е. В. Болотова, И. В. Ковригина // XI конгресса терапевтов: мат-лы конгр. - 2016. - С. 21.
17. Боровкова, Н. Ю. Структура дилатационной кардиомиопатии в кардиологической практике / Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. А. Голицына, Н. Н. Боровков // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 366.
18. Бузиашвили, Ю. И. Функциональное состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. Роль механизмов апоптоза / Ю. И. Бузиашвили, И. В. Кокшенева, Л. С. Шахназарян, Н. Н. Самсонова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. Издательство Медиа Сфера (Москва). – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 14-25.
19. Вайханская, Т. Г. Новая система MOGE(S) классификации кардиомиопатий / Т. Г. Вайханская // Медицинские новости. - 2014. - № 11. – С. 13-19.
20. Васина, Л. В. Аннексин А5 и антитела к аннексину А5 при остром коронарном синдроме с подъемом и без подъема сегмента ST / Л. В. Васина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2009. - Т. 8, № 2 (30). - С. 22-25.
21. Васина, Л. В. Участие циркулирующих антител к аннексину А5 в регуляции процесса фибринолиза при остром коронарном синдроме / Л. В. Васина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 4 (24). – С. 14-20.
22. Васина, Л. В. Клеточные и гуморальные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью / Л. В. Васина // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, № 4. – С. 332-335.
23. Васюк, Ю. А. Ударно-волновая терапия сердца: особенности механизма действия и возможности применения / Ю. А. Васюк, Хадзегова А. Б.,

Школьник Е. Л., Несветов В. В. [и др.] // Доктор. Ру. - 2013. - № 10, (88). - С. 14-19.

24. Ватутин, Н. Т. Взаимосвязь уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида крови у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 23.

25. Воронина, Л. П. Размеры левого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от уровня С-концевого телопептида коллагена I типа / Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Е. А. Полунина [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т. 18, № 2. - С. 5-8.

26. Владимирская, Т. Э. Морфологические особенности и пути реализации апоптоза кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца / Т. Э. Владимирская, И.А. Швед // ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ. СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК (Минск). – 2012. - №1. - С. 41-47.

27. Владимирская, Т. Э. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца / Т. Э. Владимирская, И. А. Швед // Здоровоохранение (Минск). – 2015. - № 10. - С. 32-35.

28. Волков, В. П. К морфологии ишемической кардиомиопатии: информационный анализ / Инновации в науке: сб. ст. по матер. LIII междунар. науч.-практ. конф. - 2016. - № 1. – С. 50.

29. Вртовец, Б. Эффекты интракоронарной трансплантации стволовых клеток CD34 + у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией: 5-летнее наблюдение / Г. Поглажен, Л. Лезаич, М. Север, Д. Доманович [и др.] // Circ Res. – 2013. – № 112. – С. 165–173.

30. Гавришева, Н. А. Трансформирующий фактор роста- β_1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / Н. А. Гавришева, А. В. Панов, Т. П. Сесь [и др.] // Медицинская иммунология. – Т. 12, № 6. – С. 521-528.

31. Галявич, А. С. Сравнительный анализ данных эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда в оценке объема и фракции выброса левого желудочка / А. С. Галявич, А. Ю. Рафиков, Г. Б. Сайфуллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 1. – С. 39–43.
32. Григориарди, Н. Е. Изменение сывороточного маркера кардиального фиброза и воспаления при фибрилляции предсердий / Н. Е. Григориарди, Л. М. Василец, Е. А. Ратанова [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 34–37.
33. Григоричева, Е. А. Показатели жесткости сосудистой стенки и результаты суточного мониторинга артериального давления в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений / Е. А. Григоричева, А. Ю. Кузнецова, Р. А. Абдуллаев // XI конгресса терапевтов: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 42.
34. Груздева, О. В. Определение концентрации стимулирующего фактора роста (ST2) И NT-фрагмента натрийуретического пептида для оценки варианта ремоделирования миокарда левого желудочка / О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, Е. Г. Учасова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 471.
35. Гутор, С. С. Прогностическая значимость морфологических и молекулярных показателей состояния миокарда для исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. канд. мед.наук. – Томск, 2014. – С. 23.
36. Докина, Е. Д. Сосудистая жесткость и суточные колебания артериального давления у лиц трудоспособного возраста с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений / Е. Д. Докина, Н. А. Кожухарь, В. С. Бабанин, Л. А. Алексеева // XI конгресса терапевтов: мат-лы конгр. – М., 2016. - С. 48.
37. Драпкина, О. М. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т.19, № 6. – С. 488–494.

38. Драпкина, О. М. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Е. В. Черкунова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 2, № 10. – С. 231-237.
39. Жолбаева, А. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера / А. З. Жолбаева, А. Е. Табина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. - № 2. - С. 40-53.
40. Закирова, А. Н. Маркеры фиброза миокарда и ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т.8, № 4. – С. 43-48.
41. Заклязьминская, Е. В. Дилатационная кардиомиопатия, вызываемая мутацией p.E446K в гене SCN5A / Е. В. Заклязьминская, А. В. Чапурных, Т. С. Воронина [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 3. – С. 92-96.
42. Захидова, К. Х. Роль уровня NT-ProBNP в плазме крови больных хронической сердечной недостаточностью с анемией как маркера и фактора прогноза при лечении / К. Х. Захидова // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 193.
43. Звездина, Н. В. Ожидаемая продолжительность жизни в России: факторы, влияющие на нее / Н. В. Звездина, Л. В. Иванова // Вопросы статистики. – 2015. – № 7. – С. 10-20.
44. Зеб, М. Кардиомиопатия: диагностическая проблема / М. Зеб, Н. Самбу, П. Скотт, Н. Курзен // Postgrad Med J. – 2011. - № 87. - С. 51–59.
45. Зыков, М. В. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш, Д. С. Зыкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 11-16.
46. Исаков, Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Исаков // Медицина и экология. – 2017. - № 2. – С. 19-28.

47. Каплунова, В. Ю. Сравнительный анализ уровня нейрогуморальных маркеров у больных гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с ХСН и у больных с вторичной гипертрофией миокарда при гипертонической болезни / В. Ю. Каплунова, М. В. Кожевникова, Г. А. Шакарьянц, Н. В. Хабарова // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 201.
48. Канорский, С. Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения / С. Г. Канорский // Кардиология. - 2012. - Т. 52, № 9. - С. 58-63.
49. Канорский, С. Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств / С. Г. Канорский // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 2. - С. 70-74.
50. Карпов, Ю. А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Ю. А. Карпов // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3-33.
51. Климчук, Д. О. Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и постинфарктного кардиосклероза / Д. О. Климчук, О. С. Полупина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 1 (156). - С. 74-76.
52. Ключкова, Г. Р. Ремоделирование миокарда и перекисное окисление липидов при ишемической болезни сердца: автореф. дис. канд. мед.наук. - Оренбург, 2011.
53. Комиссарова, С. М. Прогностическая значимость тканевого доплеровского исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, И. В. Устинова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. - № 3. – С. 18-23.
54. Корнева, В. А. Стрессовая кардиомиопатия в структуре пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома / В. А. Корнева,

Ф. А. Врыганов, С. С. Сергеева, Д. В. Гаврилов // Сердечная недостаточность 2016: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 48.

55. Косарев, М. М. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН / М. М. Косарев, А. Г. Обрезан, А. А. Стрельников // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 3. – С. 177-184.

56. Крылова, Н. С. Фиброз миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией при МРТ сердца и его взаимосвязь с клинико-демографическими и инструментальными показателями / Н. С. Крылова, Ф. М. Хашиева, Е. А. Мершина [и др.] // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 383.

57. Крюков, Н. Н. Особенности плазменного уровня промозгового натрийуретического пептида у мужчин с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого / Н. Н. Крюков, И. В. Губарева, Е. Ю. Губарева // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 479-480.

58. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 37-48.

59. Лукьянова, М. Е. Современные представления о роли апоптоза в гибели кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца / М. Е. Лукьянова, Ю. А. Ермола // Научно-методический электронный журнал концепт. Издательство: Межрегиональный центр инновационных технологий в образовании (Киров). – 2017. - № Т42. – С. 179-184.

60. Лунев, Д. А. Роль апоптоза в поддержании гомеостаза живых систем / Д. А. Лунев, Л. В. Заклякова, Е. Г. Овсянникова, А. К. Сарсенгалиева // Астраханский медицинский журнал. - 2010. - Т. 5, № 1. - С. 11-20.

61. Лямина, Н. П. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditionирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у боль-

ных с коронарной патологией / Н. П. Лямина, Е. В. Котельникова, Э. С. Карпова [и др.] // CardioСоматика. – 2015. - № 3. – С. 27-32.

62. Мазур, В. В. Особенности ремоделирования сердца на разных стадиях хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией / В. В. Мазур, А. М. Калинин, Е. С. Мазур // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6. – С. 818-822.

63. Макаров, О. А. Структурно-функциональное ремоделирование комплекса левый желудочек-аорта и его оценка для прогноза исхода после инфаркта миокарда: автореф. дис. канд. мед.наук. - Пермь, 2012. - С. 24.

64. Маншарипова, А. Т. Маркеры апоптоза и иммунитет при ишемической болезни сердца / А. Т. Маншарипова, А. К. Джусипов, А. Ахсан, Г. М. Курманова, Е. М. Лекеров // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 224.

65. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. - № 7. – С. 379-472.

66. Межонов, Е. М. Прогностическое значение изменений NT-proBNP под влиянием патогенетической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. М. Межонов, С. В. Шалаев // Терапевтический архив. - 2012. – Т. 84, № 9. – С. 71-75.

67. Мирхамидова, С. М. Особенности распространенности сердечно-сосудистых заболеваний / С. М. Мирхамидова, Н. Б. Ботирова, С. А. Камбарова // Молодой ученый. – 2016. – № 21. – С. 73-76.

68. Митрохина, Д. С. Ремоделирование размеров левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - Т. 9, № 3. - С. 31-38.

69. Моисеев, В. С. Кардиомиопатии и миокардиты / В. С. Моисеев, Г. К. Киякбаев. – М.: ГЭОТАР, 2012. – С. 352.

70. Мясоедова, Е. И. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 4. - С. 12-15.

71. Мясоедова, Е. И. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатии / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 2. – С. 1-4.

72. Новиков, В. В. Экспрессия гена апоптоза при остром инфаркте миокарда / В. В. Новиков, С. С. Белоусов, А. Н. Кузнецов [и др.] / Медицинский альманах. Издательство: Ремедиум Приволжье (Нижний Новгород). – 2013. - № 4 (28). - С. 102-105.

73. Николаева, О. А. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / О. А. Николаева, И. В. Жиров, Т. М. Ускач, С. Н. Терещенко // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2015. - Т. 10, № 4. – С. 12-18.

74. Осипова, О. А. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, Г. Д. Петрова, Л. В. Шеховцова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2015. - № 4 (201). - С. 11-15.

75. Оттева, Э. Н. Артериальная ригидность - маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Э. Н. Оттева, Е. В. Клинкова, О. Г. Гарбузова // Клиническая медицина. - 2012. - Т. 90, № 1. - С. 4-12.

76. Перуцкий, Д. Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Д. Н. Перуцкий, Т. И. Макеева, С. Л. Константинов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. - № 10. – С. 51-59.

77. Патил, Р. Уровни аннексина А5 или циркулирующие микрочастицы: то, что мы видим, зависит главным образом от того, что мы ищем / Р. Патил, К. Гош, С. Шетти // Лекарственное средство. – 2017. - № 96. - С. 44.
78. Полунина, О. С. Влияние нарушений эндотелий-независимой вазодилатации на течение хронической сердечной недостаточности ишемического генеза по данным корреляционного анализа / О. С. Полунина, Р. А. Фалчари, Л. П. Воронина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 4. - С. 37.
79. Полунина, Е. А. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Попов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 41-47.
80. Полунина, О. С. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда / О. С. Полунина, А. И. Аксенов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 42-57.
81. Полунина, Е. А. Варианты гипертрофии левого желудочка при сочетании артериальной гипертензии и стенокардии напряжения / Е. А. Полунина, Д. С. Тарасочкина, И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2015. - Т. 10, № 2. - С. 79-85.
82. Попов, Е. А. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Попов, Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, О. С. Полунина, И. С. Белякова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. - Т. 17, № 5. - С. 47-52.
83. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 2011. – С. 721.
84. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для практических занятий / Под ред. В. З. Кучеренко. — М., 2011. — С. 257.

85. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 312.
86. Романова, Н. А. Ранняя диагностика дилатационной кардиомиопатии / Н. А. Романова, Т. Е. Липатова, Т. В. Поварова // XI конгресса терапевтов: мат-лы конгр. – М., 2016. – С. 121.
87. Саркисов, А. К. Анализ уровня маркера апоптоза аннексина v и стоматологического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтизом на фоне бронхоэктатической болезни / А. К. Саркисов, Е. А. Полунина, К. А. Саркисов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2019. - Т. 26, № 2. - С. 85-92.
88. Скородумова, Е. А. Взаимовлияние фоновой хронической болезни почек и острого канальцевого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда / Е. А. Скородумова, В. А. Костенко, В. А. Ильина [и др.] // Трансляционная медицина. - 2016. - Т. 3, № 2. - С. 40-45.
89. Слатова, Л. Н. Динамика содержания противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства / Л. Н. Слатова, Е. Я. Бойцова // Кардиология 2016: вызовы и пути решения: мат-лы конгр. - Екатеринбург, 2016. – С. 447-448.
90. Строкольская, И. Л. Совершенствование профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи / И. Л. Строкольская, Т. П. Жилыева, С. А. Макаров, Г. В. Артамонова // XI конгресса терапевтов: мат-лы конгр. – Москва, 2016. – С. 139.
91. Табакаев, М. В. Медико-социальные предикторы смертности от инфаркта миокарда в федеральных округах российской федерации / М. В. Табакаев, Г. В. Артамонова // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С.97.
92. Танана, О. С. Современные лабораторные маркеры диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при остром коронарном синдроме / О. С.

Танана, И. А. Сукманова // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 17-25.

93. Тарасочкина, Д. С. Взаимосвязи уровня фракталкина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании / Д. С. Тарасочкина, Е. А. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 4 (153). - С. 119-123.

94. Тепляков, А. Т. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 38-47.

95. Тепляков, А. Т. Влияние полиморфизма гена апоптического протеина P53 на риск развития ишемического ремоделирования миокарда, апоптоз и течение хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов, А. В. Ефремов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. Издательство: Общероссийская общественная организация "Общество специалистов по сердечной недостаточности" (Москва). – 2013. – Т.14, № 3 (77). – С. 111-116.

96. Тепляков, А. Т. Влияние полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на риск развития ишемического ремоделирования миокарда, апоптоз и течение хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 3. – С. 111-116.

97. Терещенко, С. Н. Новые перспективы в терапии сердечной недостаточности: мишень – система деградации натрийретических пептидов / С. Н. Терещенко, Н. А. Джаиани // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 10. - С. 72-77.

98. Трегубов, В. Г. Оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности / В. Г. Трегубов, С. Г. Канорский, В. М. Покровский // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93, № 11. - С. 22-28.

99. Филиппова, М. О. Оксидативный стресс у больных фибрилляцией предсердий с постинфарктным кардиосклерозом / М. О. Филиппова, Е. А. Полунина // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 6. - С. 65.
100. Хирманов, В. Н. Натрийуретические пептиды – семейство регуляторов системы кровообращения / В. П. Хирманов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2017. - Т. 10, № 1-2. - С. 3-25.
101. Хлапов, А. П. Апоптоз кардиомиоцитов в развитии ишемической болезни сердца у кардиохирургических больных // А. П. Хлапов, Ю. Ю. Вечерский, В. М. Шипулин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. Издательство: Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). – 2008. - № 1. – С. 21-24.
102. Шамалов, Н. А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н. А. Шамалов, Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119, № 3-2. - С. 5-10.
103. Шварц, Ю. Г. Изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Ю. Г. Шварц, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 78-82.
104. Шеховцова, Л. В. Структурно-функциональные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ОКС после стентирования / Л. В. Шеховцова, О. А. Осипова, А. А. Комисов [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. - 2015. - № 7. - С. 154-155.
105. Якушин, С. С. Непрямые экономические потери от сердечно-сосудистых заболеваний в одном из типичных регионов России / С. С. Якушин, Е. В. Филиппов // Российский кардиологический журнал. - 2016. - Т. 132, № 4, прил. 1. – С. 114-115.
106. Эфендиев, А. М. Биохимические основы апоптоза при сердечной недостаточности / А. М. Эфендиев, Ф. И. Мамедова // Universum: медицина и фармакология. - 2014. - № 12. – С. 13.

107. Эфендиев, А. М. Исследование факторов апоптоза при ишемической болезни сердца / А. М. Эфендиев, Ф. И. Мамедова // Сборник тезисов VII Всероссийского форума. Министерство здравоохранения Российской Федерации Российски. Кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ; Общество специалистов по неотложной кардиологии; Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. – 2014. - С. 29.
108. Akbarzadeh, M. Effects of combination of melatonin and laser irradiation on ovarian cancer cells and endothelial lineage viability / M. Akbarzadeh, M. Nouri, M. V. Banekohal // *Lasers Med Sci.* – 2016. - Vol. 31, № 8. – P. 1565-1572.
109. Arbustini, E. New model (S) cardiomyopathy classification system / E. Arbustini, N. Narula, G. V. Dec [et al.]. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 2046–2072.
110. Aziz, S. Left ventricular reconstruction in ischemic cardiomyopathy / S. Aziz, J. Raman // *Management of heart failure.* Springer, London. – 2016. - Vol. 20. – P. 1026–1032.
111. Bacmeister, L . Inflammation and fibrosis in a mouse model of heart failure / L . Bacmeister, M. Schwarzl, S. Warnke [et al.] // *Basic Res Cardiol.* – 2019. - Vol. 114, № 3. – P. 19.
112. Bogomolovas, J. Loss-of-function mutations in co-chaperone BAG3 destabilize small HSPs and cause cardiomyopathy / J. Bogomolovas, X. Fang, T. Wu, C. Liu // *J Clin Invest.* – 2017. - Vol. 27, № 8. – P. 3189-3200.
113. Chen, L. Differential targeting of prosurvival Bcl-2 proteins by their BH3-only ligands allows complementary apoptotic function / L. Chen, S. N. Willis, A. Wei, B .J. Smith [et al.] // *Mol Cell.* – 2005. – Vol. 17. – P. 393–403.
114. de Jong, R. C. M. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response / R. C. M de Jong, N. J. Pluijmert , M. R. de Vries , K. Pettersson [et al.] // *Sci Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 6753.
115. Dhillon, O. S. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the

LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study / O. S. Dhillon, S. Q. Khan, H. K. Narayan // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - Vol. 56, № 2. - P. 125-33.

116. Dong, S. MicroRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2 // S. Dong, W. Ma, B. Hao, F. Hu [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* - 2014. - Vol. 7. – P. 565-574.

117. Gustafsson, A. B. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart / Gustafsson, A. B., A. Roberta, Gottlieb // *Am J Physiol Cell Physiol.* - 2007. – Vol. 292. – P. 45–51.

118. Hay, D. L. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges / D. L. Hay, C.S. Walker, D.R. Poyner // *Endocr Relat Cancer.* - 2011. - Vol. 18, № 1. - P. 1-14.

119. Heldman, A. W. Transendocardial mesenchymal stem cells and bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy: a randomized TAC-HFT study / A. W. Heldman, D. L. DiFede, J. E. Fishman [et al.] // *JAMA.* - 2014. - Vol. 311, №1. – P. 62-73.

120. Badalzadeh, R. Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus / R. Badalzadeh, B. Mokhtari, R. Yavari // *J Physiol Sci.* – 2015. - Vol. 65. - P. 201–215.

121. Ewing, M. M. Annexin A5 prevents post-interventional accelerated atherosclerosis development in a dose-dependent fashion in mice / M. M. Ewing // *Atherosclerosis.* – 2012. - Vol. 221. - P. 333–340.

122. Hikosaka, T. Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9 / T. Hikosaka, T. Tsuruda, S. Nagata // *Peptides.* – 2011. - Vol. 32, № 9. - P. 1825-31.

123. Ifandi, V. Regulation of cell proliferation and apoptosis in CHO-K1 cells by the coexpression of c-Myc and Bcl-2 / V. Ifandi, M. Al-Rubeai // *Biotechnol Prog.* – 2010. - Vol. 21, № 3. – P. 671–77.

124. Imahashi, K. Transgenic expression of Bcl-2 modulates energy metabolism, prevents cytosolic acidification during ischemia, and reduces ischemia/reperfusion

injury / K. Imahashi, M. D. Schneider, C. Steenbergen, E. Murphy // *Circ Res* . - 2004. - Vol. 95. – P. 734–741.

125. Yin, N. Adrenomedullin protects against myocardial apoptosis after ischemia / reperfusion through activation of signaling Akt-GSK / N. Yin, I. Chao // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43 (1). –P. 109-16.

126. Jefferies, J. L. Dilated cardiomyopathy / J. L. Jefferies, J. A. Towbin // *Lancet*. – 2010. - Vol. 375. – P. 752-762.

127. Jiang, L. Heart failure and apoptosis. Electrophoretic methods support data from micro- and macro-arrays / L. Jiang, M. Tsubakihara, M. Y. Heinke // *A critical review of genomics and proteomics. Proteomics*. – 2015. - Vol. 1, № 12. – P. 1481–88.

128. Kaya, M. G. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study / M. G. Kaya, M. Ozkan, O. Gunebakmaz // *Int J Cardiol*. – 2013. - Vol. 167, № 5. – P. 2306–10.

129. Kataoka, Y. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction / Y. Kataoka, S. Miyazaki, S. Yasuda // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2010. - Vol. 56, № 4. - P. 413-9.

130. Kenis, H. Annexin A5 uptake in ischemic myocardium: demonstration of reversible phosphatidylserine externalization and feasibility of radionuclide imaging / H. Kenis // *J Nucl Med*. – 2010. - Vol. 51. – P. 259–267.

131. Kim, M. K. Ectodysplasin-A2 induces apoptosis in cultured human hair follicle cells and promotes regression of hair follicles in mice / M. K. Kim, M. H. Kwack // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2019. – Vol. 520, № 2. – P. 428-433.

132. Klenke, S. Циркулирующий miR-192 является прогностическим маркером у пациентов с ишемической кардиомиопатией / S. Klenke, S. Eul // *Будущее кардиол*. - 2018. - Vol. 4, № 4. – P. 283-289.

133. Krijnen, P. A. Inhibition of Rho-ROCK signaling induces apoptotic and non-apoptotic PS exposure in cardiomyocytes via inhibition of flippase / P. A. Krijnen, J. A. Sipkens, J. W. Molling, J. A. Rauwerda // *J Mol Cell Cardiol*. – 2010. - Vol. 49, № 5. – P. 781-90.

134. Larrayoz, I. M. Role of adrenomedullin in the growth and differentiation of stem and progenitor cells / I. M. Larrayoz, L. Ochoa-Callejero, J. García-Sanmartín // *Int Rev Cell Mol Biol.* - 2012. - Vol. 297. - P. 175-234.
135. Lu, W. W. Cardiovascular effects and pathophysiological significance of adrenomedullin family peptides / W. W. Lu, Y. F. Qi // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* – 2013. - Vol. 44, № 3. - P. 177-82.
136. Liu, W. W. Serum Levels of Inflammatory Cytokines and Expression of BCL2 and BAX mRNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Patients with Chronic Heart Failure / W. W. Liu , L. Ru , C. Su , S. Qi // *Med Sci Monit.*- 2019. - Vol. 25. - P. 2633-2639.
137. Metra, M. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response / M. Metra, J. R. Teerlink // *Heart failure. Lancet.* – 2017. - Vol. 390, № 10106. – P. 1981–95.
138. Mahboo, A. Khan. Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure / A. Khan Mahboo, B. Emma, Aldo O'Farrell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2000. - Vol. 7. – P. 35.
139. Montoro-García, S. Small-size Microparticles as Indicators of Acute De-compensated State in Ischemic Heart Failure / S. Montoro-García, .E. Shantsila, B. J. Wrigley // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2015. - Vol. 68, № 11. – P. 951-8.
140. Neumann, J. T. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease / J. T. Neumann, S. Tzikas, A. Funke-Kaiser // *Atherosclerosis.* – 2013. - Vol. 228, № 2 - P. 451-9.
141. Nishikimi, T. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application / T. Nishikimi, K. Kuwahara, Y. Nakagawa // *Curr Protein Pept Sci.* – 2013. - Vol. 14, № 4. - P. 256-67.
142. Niu, J. MCP-1 and IL-1 β expression in the myocardia of two young patients with Type 1 diabetes mellitus and fatal diabetic ketoacidosis / J. Niu, M. G. Gilliland, Z. Jin // *Exp Mol Pathol.* – 2014. - Vol. 96, № 1. – P. 71-79.

143. Opferman, J. T. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development / J. T. Opferman, A. Kothari // *Cell Death Differ.* - 2018. - Vol. 25, № 1. - P. 37-45.
144. Rademaker, M. T. Haemodynamic, endocrine and renal actions of adrenomedullin 5 in an ovine model of heart failure / M. T. Rademaker, C. J. Charles, M. G. Nicholls // *Clin Sci (Lond).* - 2012. - Vol. 122, № 9. - P. 429-37.
145. Rand, M. L. Diannexin, an annexin A5 homodimer, binds phosphatidylserine with high affinity and is a potent inhibitor of platelet-mediated events during thrombus formation / Rand, M. L. // *J Thromb Haemost.* - 2012. - Vol. 10. - P. 1109–1119.
146. Rob, C. M. de Jong. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response / C. M. de Jong Rob, J. Niek Pluijmert, R. de Vries Margreet, K. Pettersson [et al.] // *Published online.* - 2018. - Vol. 8. - P. 6753.
147. Saintigny, Y. A novel role for the Bcl-2 protein family: Specific suppression of the RAD51 recombination pathway / Y. Saintigny, A. Dumay, S. Lambert // *EMBO J.* - 2014. - Vol. 20, №10. - P. 2596–607.
148. Svenja, H. Proadrenomedullin affects cardiomyocyte survival and local inflammation associated with myocardial infarction / H. Svenja, K. Schershel, S. Krueger [et al.] // *PNAS.* - 2018. - Vol. 115, №37. - P. 8727-8736.
149. Schurgers, L. J. Circulating annexin A5 predicts mortality in patients with heart failure / L. J. Schurgers, M. Burgmaier, T. Ueland, K. Schutters [et al.] // *J Intern Med.* - 2016. - Vol. 279. - P. 89-97.
150. Takahashi, K. Adrenomedullin 2/intermedininthehypothalamo-pituitary-adrenalaxis / K. Takahashi, R. Morimoto, T. Hirose // *J. MolNeurosci.* - 2011. - Vol. 43, №2. - P. 182-92.
151. Teringova, E. Apoptosis in ischemic heart disease / E. Teringova, P. Tousek, J. Transl // *Med.* - 2017. - Vol. 15, № 1. - P. 87.
152. Tokudome, T. Adrenomedullin inhibits doxorubicin-induced apoptosis in cultured myocytes of rat heart via camp-dependent mechanism / T. Tokudome, H. Takeshi, Y. Fumiki, K. Yuhei [et al.] // *Endocrinology.* - 2002. - vol. 143, № 9. - P. 3515-3521.

153. Tsipis, A. Apoptosis-related factors p53, bcl-2 and the defects of force transmission in dilated cardiomyopathy / A. Tsipis, A. M. Athanassiadou, P. Athanassiadou, N. Kavantzias // *Agrogiannis G and Patsouris E Pathol Res Pract.* – 2010. - Vol. 206. - 625-630.
154. Tschöpe, C. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction / C. Tschöpe, Linthout S. V. // *Curr Heart Fail Rep.* – 2014. - Vol. 11, № 4. – P. 436–44.
155. Uraoka, M. Identification of ARIA regulating endothelial apoptosis and angiogenesis by modulating proteasomal degradation of cIAP-1 and cIAP-2 / M. Uraoka, K. Ikeda, Y. Nakagawa, A. Katsume // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. - Vol. 106, № 20. – P. 8227-32.
156. Van, D. N. Innate immune agonist, dsRNA, induces apoptosis in ovarian cancer cells and enhances the potency of cytotoxic chemotherapeutics / D. N. Van, C. F. Roberts, S. Lépine // *FASEB J.* – 2012. - Vol. 26, № 8. - P. 3188-98.
157. van Genderen, H. O. Extracellular annexin A5: functions of phosphatidylserine-binding and two-dimensional crystallization / H.O. van Genderen, H. Kenis, L. Hofstra, J. Narula [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2008. – Vol. 1783. – P. 953–963.
158. Vescovo, G. Therapeutical Treatments for Blocking Apoptosis and Preventing Skeletal Muscle Myopathy in Heart / G. Vescovo, M. Della, V. Gobbo, B. Ravara // *Basic Appl Myol.* 2002. – Vol. 12, № 2. – P. 65-71.
159. Wang, Y. The effects of apoptosis vulnerability markers on the myocardium in depression after myocardial infarction / Y. Wang, X. Liu , D. Zhang , J. Chen [et al.] // *BMC Med.* - 2013; - Vol. 11. - P. 32.
160. Wang, Y. Expression of Bcl-2 and microRNAs in cardiac tissues of patients with dilated cardiomyopathy / Y. Wang, M. Li , L. Xu , J. Liu [et al.] // *Mol Med Rep.* - 2017. - Vol. 15, № 1. - P. 359-365.
161. Wang, Y. Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling / Y. Wang, P. Li, X. Liu, H. Zhou // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 10.

162. Watkins, H. A. Receptor activity-modifying protein dependent effects of mutations in the calcitonin receptor-like receptor: implications for adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide pharmacology / H. A. Watkins, C. S. Walker, K. N. Ly // Br J Pharmacol. – 2013. - Vol. 24, № 4. - P. 332-41.

163. Yamamoto, C. Protective effects of statin on cardiac fibrosis and apoptosis in adrenomedullin-knockout mice treated with angiotensin II and high salt loading / C. Yamamoto, N. Fukuda, M. Jumabay // Hypertens Res. – 2011. - Vol. 34, № 3. - P. 348-53.

164. Yong, W. Expression of Bcl-2 in cardiac tissues of patients with dilated cardiomyopathy / W. Yong, L.I. Min // 2016. - Vol. 14, № 3. - P. 148-155.