

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

На правах рукописи

АКСЕНОВ Александр Игоревич

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Специальность 3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Полунина Ольга Сергеевна

Астрахань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Медико-социальная значимость фибрилляции предсердий, механизмы ее развития и ремоделирования предсердий у больных хронической ИБС	13
1.2 Медико-социальная значимость развития дилатационной кардиомиопатии у больных хронической ишемической болезнью сердца, проблемы ее классификации и диагностики	18
1.3 Характеристика семейства матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика обследованных больных	43
2.2 Методы исследования больных	48
2.3 Методы статистической обработки	59
Глава 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	62
3.1 Оценка тяжести состояния больных с ишемической болезнью сердца по данным клинических наблюдений и лабораторных исследований ...	62
3.2 Оценка состояния миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца по данным эхокардиоскопического исследования	69
3.2.1 Оценка диастолической функции миокарда	69
3.2.2 Оценка систолической функции миокарда	78
3.2.3 Оценка показателей линейных размеров левых отделов сердца	81
3.2.4 Оценка объёмных гемодинамических параметров левого желудочка ...	87
3.2.5 Оценка массы миокарда левого желудочка	89
3.2.6 Выявление геометрических типов ремоделирования миокарда у больных обследованных групп	91

Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ЭНДОГЕННЫХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	98
4.1 Анализ уровней сывороточной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца	98
4.2 Анализ уровней тканевого ингибитора сывороточной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца	100
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	105
5.1 Разработка методики прогнозирования фибрилляции предсердий у больных с хронической ишемической болезнью сердца	105
5.2 Практическое применение методики прогнозирования развития (отсутствия) фибрилляции предсердий у больных хронической ИБС	113
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	130
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	142
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самое распространенное заболевание сердечно - сосудистой системы. Медико-социальную значимость данной проблемы сложно переоценить. По данным крупнейших межрегиональных эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации (РФ) после широкого внедрения клинических рекомендаций, начиная с 2014 года, на долю различных клинических форм ИБС приходится до 50% всех причин летальных исходов в общем реестре сердечно-сосудистой патологии [2, 8, 28, 90]. Аналогичная картина отмечается и в США [15]. Среди больных ИБС особое место занимают пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ИМ). Именно данный контингент лиц, из-за тяжести состояния и вследствие развития наибольшего числа осложнений, требует проведения постоянно контролируемой комплексной медикаментозной терапии и неоднократной госпитализации в специализированный стационар в течение года, что, несомненно, влечет огромную экономическую нагрузку на систему здравоохранения [57, 91]. Данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что наиболее грозными исходами ИБС являются такие состояния, как фибрилляция предсердий (ФП) и дилатационная кардиомиопатия ишемического генеза (ДКМП), которые способствуют быстрому развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и обуславливают до 27% летальности в популяции больных ИБС [9, 26, 35].

По данным исследования "ЭПОХА-ХСН", ФП, как самое частое нарушение ритма при рутинном обследовании обнаруживается у 75% больных, перенесших ИМ, в течение последующих 5 лет [60]. У больных с данной патологией на ФП приходится 50% смертности на догоспитальном этапе при декомпенсации ИБС и до 67% досуточной летальности в разных возрастных группах при повтор-

ном ИМ. Кроме того, присоединение и быстрое прогрессирование ХСН в совокупности с ФП увеличивает как количество госпитализаций за год в стационар до 3 раз, так и продолжительность самой госпитализации в 2,2 раза [85].

Другая сторона проблемы, также всецело относящаяся к больным с хронической ИБС и заслуживающая не меньшего внимания, это – ДКМП ишемического генеза. По данным американских и европейских реестров сердечно - сосудистой патологии ДКМП – вторая по частоте выявления причина присоединения быстро прогрессирующей ХСН, при которой выживаемость не превышает 7 лет [136]. В то же время, отсутствие четких клинико-диагностических критериев прижизненной диагностики ДКМП, недостаточно полные данные региональных реестров по эпидемиологии этого состояния, приводят к тому, что в РФ ДКМП занимает лишь пятое место в этиологической структуре ХСН, но это ни в коей мере не умаляет важности данной проблемы [25, 52, 83, 86]. Неспецифичность постепенного развертывания симптомокомплекса ДКМП зачастую принимается клиницистами за различные стадии ХСН. Стоит отметить, что при наличии клинических и инструментальных признаков ДКМП вкупе с ФП даже в отсутствие прогрессирующей ХСН у больных, перенесших ИМ, выживают в течение 5 лет не более 32% от всего контингента больных [3, 5, 79].

Детальное изучение патогенеза ИБС и патобиохимических процессов, протекающих в миокарде, показало, что состояние пациентов и динамика заболевания напрямую связаны с процессами ремоделирования и коллагенообразования в участках ишемизированного миокарда [32]. В последние годы принципиально новым направлением, позволяющим получить достоверные сведения о патобиохимических изменениях, происходящих в поврежденном миокарде, является изучение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), отвечающих за деградацию основных клеточных соединительнотканых структур – фибрилл и коллагена. Изменение степени активности ММП отражает степень повреждения коллагеновых фибрилл экстрацеллю-

лярного матрикса и может сопровождать развитие различных заболеваний (ревматоидный артрит, инвазивные опухоли, атеросклероз, аневризма, ДКМП) [14].

Изучение механизмов развития ФП при ДКМП у больных ИБС представляет существенный интерес для врачей-кардиологов и терапевтов, поскольку имеет решающее значение для положительного клинического исхода заболевания. В фокусе проблематики хронической ИБС сегодня находятся именно вопросы эффективной ранней инструментальной и биохимической диагностики ДКМП, а также возможности прогнозирования возникновения ФП в отдаленный период у больных, перенесших ИМ, они имеют главное и первоочередное значение.

Степень научной разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной научной литературе имеются многочисленные данные, отражающие высокую медико-социальную значимость ИБС, как основной причины инвалидизации и летальности больных с сердечно - сосудистой патологией [43, 44, 60, 83, 84, 85, 86, 92, 96, 104, 183, 190]. Вместе с этим, до настоящего времени актуальным остается вопрос диагностики и прогнозирования развития осложнений у данной категории больных и своевременного их предупреждения.

В настоящее время установлены основные механизмы развития ХСН (развитие регенеративно-пластических изменений кардиомиоцитов с их последующей гибелью путем апоптоза), сопряженные с нарушениями структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса и последующим формированием фиброза [14, 37, 55, 56, 105]. Оценка дисбаланса в ферментативной системе ММП и их ТИМП достоверно отображает процесс коллагенообразования, а как следствие и фиброза при различных клинических формах хронической ИБС [16, 76, 77, 131, 155].

Выбор оптимальных представителей белкового семейства ММП вместе с ТИМП в качестве биомаркеров для прогнозирования осложнений у больных, перенесших ИМ, дискутируется рядом авторов, ввиду малого количества таких ра-

бот [61]. В этой связи большой интерес представляет матриксная металлопротеиназа-1 (ММП1), так как в норме существует биологический механизм ограничения протеолиза коллагена в виде секреции клетками стромы миокарда ТИМП [19, 24, 150]. Однако, синергично-антагонистические взаимоотношения ММП1 и ее эндогенного тканевого ингибитора (ТИМП1) в процессах повреждения внеклеточного матрикса миокарда при ХСН по существу не исследовались, также не выяснены вопросы регуляции активности ММП1 и ТИМП1 при ишемическом ремоделировании миокарда (РМ). Отсутствие этой информации и актуальность разработки прогностических критериев развития ФП при ДКМП у лиц, перенесших ИМ, определили выбор темы нашего исследования.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и разработка методов прогнозирования фибрилляции предсердий при хронической ишемической болезни сердца.

Задачи исследования

1. По данным клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных исследований оценить степень тяжести хронической сердечной недостаточности в группах больных с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.
2. Изучить уровень матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в сыворотке крови у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, с фибрилляцией предсердий, с дилатационной кардиомиопатией и без нее.
3. Изучить взаимосвязь показателей эхокардиоскопии (ЭхоКС) с уровнями матриксной металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора в сыворотке крови у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, с фибрилляцией предсердий, с дилатационной кардиомиопатией и без неё.
4. На основе анализа полученных данных разработать метод прогнозирования развития фибрилляции предсердий у больных с хронической ишемической

болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, с дилатационной кардиомиопатией.

Научная новизна исследования

Проведено изучение активности ММП1 и ТИМП1 в сыворотке крови больных с постинфарктным РМ при различных клинических вариантах течения хронической ИБС. Изучены взаимосвязи в системе "металлопротеиназа-ингибитор" в зависимости от клинических особенностей хронической ИБС у больных.

С использованием методов математического анализа, проведена оценка информационной ценности отдельных анамнестических данных, клинических и лабораторных признаков, показателей ЭхоКС, концентраций сывороточных ММП1 и ТИМП1 для диагностики ФП у больных с хронической ИБС. В результате проведенного исследования был отобран ряд наиболее значимых диагностических параметров, отражающих патофизиологическую связь процессов коллагенообразования и РМ.

На основе комплекса клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных показателей, с применением патометрического алгоритма распознавания, разработан метод прогнозирования ФП у больных с хронической ИБС. Для всех показателей были рассчитаны прогностические коэффициенты и подготовлены прогностические таблицы, позволяющие составить индивидуальный прогноз развития ФП у больных перенесших ИМ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования подтвердили теоретические представления о том, что количественная и качественная оценка дисбаланса ферментативной системы ММП и их ТИМП, являются наглядным и достоверным методом диагностики повышенного коллагенообразования, а как следствие и фиброза при различных клинических формах хронической ИБС.

Полученные в ходе исследования данные об изменении концентрации ММП1 и ТИМП1 при различных клинических вариантах ИБС дополняют знания

о роли системы "ММП1-ТИМП1" в развитии миокардиального фиброза у больных, перенесших ИМ.

Внедрение метода прогнозирования ФП у больных с ДКМП позволяет в ранние сроки выявить контингент больных с наибольшей вероятностью развития этого грозного осложнения и своевременно провести необходимые превентивные мероприятия.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных отечественной и зарубежной научной литературы, освещающей проблему хронической ИБС, механизмы фиброзирования и РМ больных, перенесших ИМ, роль ферментной системы "металлопротеиназа – ингибитор" в развитии этих процессов, методы диагностики и прогнозирования осложнений. Для выбора цели и задач исследования проводилась оценка степени разработанности и актуальности темы.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан дизайн исследования, который включал 3 основных этапа выполнения работы; определены объекты исследования и комплекс современных методов исследования. В процессе выполнения работы использованы клинико-лабораторные, инструментальные, биохимические методы обследования и специальные лабораторные тесты. Статистическая обработка и визуализация полученных результатов осуществлялись с применением пакета специализированных программ статистической обработки STATISTICA 8.0 (©StatSoft Inc., 2007) и электронных таблиц Microsoft Excel 2016 пакета программ MSOffice (© 2016 Microsoft Corp.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для больных с хронической ИБС при наличии ФП и ДКМП характерно преобладание 3-4 функционального класса (ФК) ХСН по шкале ШОКС. Для больных, перенесших ИМ с отсутствием ФП характерно наличие 1-2 ФК ХСН по ШОКС.

2. У всех больных хронической ИБС, перенесших ИМ, уровень активности ТИМП1 выше, чем у здоровых лиц; уровень активности ММП1 ниже, чем у здоровых лиц только у больных ИБС с ДКМП и ФП.

3. У больных хронической ИБС, перенесших ИМ с ДКМП и ФП выявлены корреляционные связи между уровнями активности ТИМП1, ММП1 и показателями ЭхоКС. Увеличение уровня ТИМП1 и уменьшение уровня ММП1 ассоциировано с увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), размеров левого предсердия (ЛП), конечного диастолического размера (КДР) и объема (КДО) левого желудочка.

4. Разработанные прогностические таблицы позволяют определить вероятность развития ФП у больных хронической ИБС, перенесших ИМ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая степень достоверности работы была достигнута устранением системных ошибок на всех этапах исследования. Диагнозы основного заболевания и коморбидной патологии верифицировались в соответствии со стандартами Российского кардиологического общества (РКО), а ДКМП устанавливалась в соответствии с рекомендациями экспертной группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Формирование групп исследования проводилось с учетом специально разработанных критериев по включению и исключению пациентов, позволяющих добиться этиопатогенетической однородности сравниваемых групп.

Высокая достоверность исследования достигалась использованием комплекса высокоинформативных методов лабораторного и инструментального обследования пациентов, адекватно отвечающих поставленным в работе цели и задачам. Достоверность и объективность исследования была обеспечена применением современной диагностической аппаратуры.

При оценке результатов исследования применялись современные методы статистического анализа. Данные анализировались с использованием специали-

зированных компьютерных программ статистической обработки. Разработка метода прогнозирования ФП у больных с хронической ИБС основывалась на использовании байесовской интерпретации вероятности.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность участковых терапевтов и врачей общей практики ГБУЗ АО «Городская поликлиника №10». Результаты работы также используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии и медицинской реабилитации Астраханского государственного медицинского университета.

Публикации результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования были опубликованы в материалах и представлены на II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых (Екатеринбург, 2017); Терапевтических форумах "Мультидисциплинарный больной" I, II и III Всероссийских конференциях молодых терапевтов (Москва, 2017, 2018, 2019); XII, XIII и XIV Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2017, 2018 и 2019); 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины" (Самарканд, 2019); III съезде терапевтов республики Саха (Якутия) (Якутск, 2019); IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств "Актуальные вопросы современной медицины" (Астрахань, 2019); VI съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019).

Диссертация обсуждена на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, в которых изложены основные положения выполненной диссертационной работы, из них 3 статьи в периодических изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых

научных изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 23 рисунками, состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает в себя 95 отечественных и 141 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Медико-социальная значимость фибрилляции предсердий, механизмы ее развития и ремоделирования предсердий у больных хронической ИБС

ФП – самое частое нарушение сердечного ритма у человека, распространённость которого составляет около 2% в популяции [42, 74, 91, 151, 217]. В США и странах Европы ФП диагностирована у более, чем 8 млн. человек. Частота возникновения ФП существенно возрастает с возрастом, достигая 3.8% – у лиц старше 60 лет и 9% – у лиц старше 80 лет [124, 161, 180, 193].

ФП в сочетании с другими факторами риска несет повышенный риск смерти, ишемического инсульта или иных тромбоэмболических осложнений. В исследовании Framingham Heart Study установлено, что ФП увеличивает риск смерти в 1.5-1.9 раза. У лиц с ФП чаще развивается и прогрессирует сердечная недостаточность, увеличивается количество госпитализаций, снижается качество жизни [97, 108, 120].

По данным экспертной комиссии РКО в РФ нарушения ритма в виде ФП определяются при Холтеровском мониторинге у 60-90% больных, перенесших ИМ, и являются самыми частыми и опасными осложнениями, дающими до трети больничной летальности от ИМ [22, 91].

По сообщению многих авторов – ФП одна из частых причин смерти больных на догоспитальном этапе, наряду с фибрилляцией желудочков. Так, 2/3 случаев аритмической смерти приходится на первые 6 часов развития ИМ. При этом половина летальных исходов отмечается в первые 2 часа, причем в 50% случаев клинические предвестники не выявляются. На госпитальном этапе аритмии, как причина смерти, занимают 2 место, после острой сердечной недостаточности [22, 36, 42, 91].

Учитывая тенденцию к старению населения в экономически развитых стра-

нах, а также рост распространенности различных клинических форм ИБС, сопровождающихся процессами РМ, становится понятно, что эффективное лечение, ранняя диагностика ФП является на сегодняшний день серьезной медико-социальной проблемой.

ФП – это нарушение сердечного ритма, характеризующееся нерегулярным ритмом предсердий и специфической электрокардиографической картиной:

- 1) различными по продолжительности интервалами RR;
- 2) отсутствием Р волны;
- 3) наличием хаотичных низкоамплитудных волн фибрилляции ff при продолжительности интервалов f-f, как правило, менее 200 мс.

В опубликованном в 2012 году “Expert Consensus (HRS/EHRA/ECAS)”, клинических рекомендациях РКО [22, 29, 119, 120, 175] были выделены следующие формы ФП:

1. Пароксизмальная ФП – повторно возникающая (более 2 эпизодов) ФП, спонтанно купирующаяся не позднее 7 суток от начала аритмии.
2. Персистирующая – повторно возникающая ФП продолжительностью более 7 суток.

ФП, купированную с применением медикаментозной или электрической кардиоверсии до истечения 48 часов от ее начала, предлагается относить к пароксизмальной, позднее 48 часов (но до истечения 7 суток) – к персистирующей форме. При непрерывном течении аритмии более 12 месяцев ее предлагается называть затяжной (longstanding) персистирующей ФП.

3. Перманентной следует называть персистирующую ФП любой продолжительности, если принято решение не прибегать к кардиоверсии или абляции для восстановления синусового ритма [120].

Механизмы возникновения ФП многообразны, сложны и недостаточно изучены, и поэтому не могут быть описаны в рамках одной теории. В настоящее время большинство зарубежных и отечественных исследователей-аритмологов

выделяют механизмы инициации ФП, как непосредственно электро-патофизиологического феномена, и механизмы поддержания аритмии, которые в первую очередь важны для врачей-клиницистов и клинических фармакологов, для осуществления непосредственной медикаментозной коррекции аритмии [42, 49].

К механизмам инициации первого рода относят так называемые источники или «триггеры» ФП. Работа М. Haissaguerre с соавт. (1998 г.) была первым клиническим подтверждением существования «триггеров» ФП в виде источников спонтанной электрической активности в области устьев легочных вен [157]. Предполагают, что в основе этой патологической электрической активности могут лежать механизмы патологического автоматизма или триггерной активности [211].

Причины превращения устьев легочных вен в пусковой аритмогенный триггер, иницирующий ФП, недостаточно понятны. Вероятно, здесь играет роль генетическая предрасположенность, нейрогормональный фон, механическое растяжение, нарушения в автономной нервной регуляции и ряд других факторов. В конечном итоге, появление «залпов» высокочастотных деполяризаций в области устьев легочных вен запускает и, отчасти, поддерживает ФП [201]. Последующие исследования подтвердили роль электрической активности в устьях легочных вен в инициации и поддержании ФП, а экспериментальная катетерная изоляция устьев легочных вен стала одним из методов лечения ФП [93, 200, 230].

Механизмы кругового движения волны возбуждения – re-entry.

Впервые возможность кругового движения волны возбуждения (re-entry) вокруг невозбудимого участка была показана еще в начале XX века в опытах на медузах патофизиолога А.С.Майер [187]. Минимально возможная длина волны такого re-entry является произведением скорости проведения возбуждения на рефрактерный период, а промежуток между фронтом волны и ее «хвостом» получил название «временного возбудимого окна». Именно его наличие обеспечивает возможность повторного проведения.

Наличие возбудимого окна является обязательным условием данного типа re-entry. Уменьшение рефрактерного периода и скорости проведения влечет за

собой укорочение длины волны и увеличение возбудимого окна, что и обеспечивает устойчивость re-entry.

В 1924 году W.Garrey предположил возможность существования re-entry в отсутствие анатомически очерченного невозбудимого препятствия как механизма ФП [149]. В 1973 г. эта «концепция ведущего круга» была подтверждена в опытах M.Allessie. Он показал, что при определенных условиях возможно формирование волны возбуждения вокруг центральной функционально невозбудимой области, порождаемой самой волной возбуждения [99]. При данном механизме re-entry длина волны, как правило, небольшого и непостоянного размера, легко перемещается в пределах возбудимой ткани и относительно неустойчива.

Доминирующей концепцией, предлагающей объяснение механизма ФП, является теория множественных волн – “multiple-circuit reentry”, предложенная G.K. Moe в 60-х годах прошлого века [189]. Согласно этой теории, постоянные столкновения фронта волны с невозбудимым миокардом приводят к дроблению, или, наоборот, в условиях критически малой массы возбудимого миокарда – к слиянию волн возбуждения. В 1985 г. в экспериментальных условиях M.A. Plessie и W. Lammers подтвердили возможность существования множественных волн возбуждения как патофизиологической основы ФП [100]. Устойчивость множественных волн возбуждения при ФП зависит от числа и размеров этих волн, определяемых длиной волны и размерами самого предсердия. Эта концепция легла в основу идеи хирургической фрагментации левого предсердия («maze procedure») на достаточно малые, электрически разобщенные части, не способные поддерживать ФП. Высокая эффективность операции Maze (более 90% при хронической ФП) подтвердила справедливость концепции «multiple circuit re - entry» [129].

Кроме выше перечисленных моделей и механизмов развития ФП, следует упомянуть о так называемых роторах, обнаруженных при ФП и желудочков [167]. Предполагается, что роторы - источники устойчивой электрической активности с механизмом «функционального» re-entry. Роторы могут активно взаимодействовать с анатомическими структурами или рефрактерными участками в предсердиях,

порождая на периферии возбудимого очага спиральные волны. В отличие от «функционального» re-entry по принципу «ведущего круга», центральная часть re-entry спиральной волны ротора возбудима, т.е. не находится в состоянии рефрактерности, однако не вовлечена в процесс распространения волны возбуждения [225].

Тахикардическое ремоделирование предсердий

В основе патофизиологии прогрессирующей ФП от редких пароксизмов до персистирующей и перманентной формы лежит сложный многофакторный процесс ремоделирования предсердий. Выделяют 2 формы ремоделирования: тахикардическое, индуцируемое высокочастотными деполяризациями в предсердиях, и структурное, связанное с развитием фиброза под влиянием ряда иных патологических факторов [196, 223]. Пусковым моментом при тахикардическом ремоделировании является ФП или трепетание предсердий. Частый ритм предсердий приводит к перегрузке предсердных кардиомиоцитов кальцием, что вызывает активацию защитного механизма. На первом этапе происходит функциональное снижение кальциевого тока. Затем происходит экспрессия гена, подавляющего синтез белковых субъединиц мембраны кардиомиоцита, что защищает клетку от фатальной кальциевой перегрузки. Важнейшим электрофизиологическим последствием этого процесса является укорочение потенциала действия в предсердиях, уменьшения рефрактерных периодов и, следовательно, создания условий для устойчивой ФП по типу re-entry [138, 235]. Показано, что при РМ, вызванном длительной ФП, возрастает амплитуда базального компонента предсердного кальциевого тока. Возможно, что эта базальная составляющая тока играет ключевую роль в поддержании ФП [98, 121, 137].

Как полагают, ремоделирование сопровождается образованием свободных радикалов, угнетающих предсердно-селективный ток. В то же время, другие ионные токи задержанного выпрямления, вероятно, более устойчивы к процессам ремоделирования [42, 95, 128, 140, 174]. Изменения в функционировании ионных

каналов являются, вероятно, одним из ключевых механизмов, определяющих резистентность к антиаритмическим средствам, применяемым при ФП. Снижение эффективности медикаментозной кардиоверсии при длительной ФП отчетливо демонстрирует проявления этой резистентности [221]. В связи с этим, представляется обоснованной тактика восстановления ритма в ранние сроки от начала ФП, что позволяет уменьшить последствия ремоделирования (сократительной дисфункции, дилатации предсердий) и повышает шансы на сохранение синусового ритма [162, 231].

1.2 Медико-социальная значимость развития дилатационной кардиомиопатии у больных хронической ишемической болезнью сердца, проблемы ее классификации и диагностики

ХСН в настоящее время остается актуальной проблемой современной кардиологии, являясь одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [5, 6, 53, 84, 85, 86]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность симптоматической ХСН в странах Европы и США варьирует от 0,5% до 2% [44, 170, 190, 214], а в Российской Федерации составляет в среднем 4,5% [1, 59].

В РФ частота встречаемости ХСН согласно данным эпидемиологического исследования «ЭПОХА-ХСН» (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и «ЭПОХА-О-ХСН» (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ) составляет: ХСН I-IV ФК – 7% случаев (7,9 млн. человек); клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек), терминальная ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек), что значительно превышает показатели в Европейской популяции (0,5-2%) [43]. Трёхлетняя выживаемость больных составляет менее 50%, риск внезапной смерти в 5 раз больше, чем в обычной популяции [50, 72]. Количество госпитализаций за последние 15 лет возросло втрое, что влечет за собой значительные экономические потери [38, 112].

Большой вклад в удельный вес этиологических факторов при ХСН вносит ДКМП, которая встречается во всех странах мира и является самой распространенной формой кардиомиопатий (КМП) (60%). Она прочно занимает одну из лидирующих позиций вслед за «глобальными» заболеваниями – ИБС и АГ, приводящими к развитию ХСН, что наглядно представлено в таблице 1.1.

Как видно из приведенных данных иностранных исследований, ДКМП является причиной ХСН в среднем в 23% случаев [148, 222]. Однако, в отечественных исследованиях, даже при ХСН III-IV ФК ДКМП, как этиологическая причина, фактически регистрировалась только лишь в 0,8% (Российская выборка исследования EuroHeart Survey) и в 5,4% (исследование ЭПОХА-ХСН) случаев [1, 5].

Таблица 1.1 – Этиологические причины хронической сердечной недостаточности в ряде клинических исследований

Клиническое исследование	в процентах		
	ИБС, %	АГ, %	ДКМП, %
CONSENSUS	73	22	15
SOLD	71	42	19
ATLAS	64	8	22
CIBIS-1	55	6	36

Заболеваемость ДКМП составляет 5-7,5 случаев на 100 000 населения в год. Несмотря на относительно небольшую распространенность КМП в популяции медико-социальное влияние и значение этой группы заболеваний достаточно значимо. У мужчин заболевание встречается 2-3 раза чаще, особенно в возрасте 30-50 лет [5, 53]. Пятилетняя выживаемость среди европейской расы при этой патологии составляет лишь 31,4 % [136]. Так, только в США от всех форм ДКМП, в том числе и ишемической, ежегодно умирают более 40 тысяч человек [126].

В связи с высокой летальностью ДКМП в настоящее время становится одной из основных показаний к трансплантации сердца. По данным Международного Общества по трансплантации сердца и легких 45% трансплантаций сердца у молодых пациентов обусловлено ДКМП [172, 173, 188, 191].

В РФ систематизированные сведения по распространенности ДКМП практически отсутствуют. М.А. Гуревич приводит данные В.Д. Розенберга по патологоанатомическим материалам г. Евпатория – 40 случаев ДКМП на 5000 вскрытий, но вероятно они несколько завышены, так как не полностью учитывают критерии ВОЗ [3, 18].

По данным исследования «Эпоха-ХСН» ДКМП является самой редкой причиной развития ХСН в популяции Европейской части РФ, которая диагностирована лишь у 0,8% больных ХСН I-IV ФК. Эти показатели кардинально отличаются от результатов, полученных в международных исследованиях. Распространенность ДКМП в выборках европейских эпидемиологических исследований достигает 5,5-20% случаев, что в 7-20 раз отличается от репрезентативной выборки Европейской части РФ [83, 84]. Это связано не только с плохой диагностикой ДКМП, которая в Российской клинической практике часто скрывается под диагнозом ИБС, но и с очень плохим прогнозом выживания для данной категории пациентов за счет поздней постановки диагноза и неадекватного лечения в амбулаторных условиях.

Таким образом, данные о распространенности ДКМП в РФ отличаются между собой существенной вариабельностью и судить о частоте ее возникновения можно лишь приблизительно, а отсутствие четких диагностических критериев ДКМП обуславливает трудности проведения эпидемиологических исследований в этой области.

До настоящего момента специалисты не могут прийти к единому мнению о номенклатуре и классификации заболеваний миокарда, свидетельством чего является разнообразие трактовок вопроса, встречающееся в литературе, что, безусловно, затрудняет постановку диагноза ДКМП и интерпретацию результатов международных исследований [186, 208, 220]. РФ не является исключением, несмотря длительную историю изучения КМП, единой классификации до настоящего времени нет [3, 10, 18, 30, 34, 45, 48, 79].

Термин "КМП", впервые предложенный W. Brigden в 1957 году, долгое

время использовался для обозначения первичных заболеваний миокарда неопределенной этиологии. Именно этот принцип был заложен в основу первоначальных классификаций КМП [115]. Такой же трактовки КМП придерживался J.F. Goodwin, который в период 1961-1982 гг. провел ряд фундаментальных исследований по этой проблеме [153, 154]. Именно J.F. Goodwin впервые выделил застойную (дилатационную), гипертрофическую (ГКМП) и рестриктивную КМП.

Следующим этапом было совещание специальной группы экспертов ВОЗ из Международного общества и Федерации кардиологов (ВОЗ/МОФК) в 1980 г [207]. Были выделены три группы заболеваний миокарда: неизвестной этиологии, специфические (известной этиологии или связанные с поражениями других органов и систем) и неуточненные (не могут быть отнесены ни к одной из вышеперечисленных групп). Эта классификация отражала фактический уровень знаний на тот момент: этиология подавляющего большинства КМП была неизвестна и, следовательно, они считались идиопатическими.

В 1995 году группой экспертов ВОЗ была предложена классификация КМП, существенно расширившая трактовку этого понятия, согласно которой, они определялись как заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией. КМП подразделялись на дилатационную, ГКМП, рестриктивную, аритмогенную правожелудочковую и неклассифицированную [208].

С течением времени, благодаря внедрению современных методов инвазивной и неинвазивной диагностики, и по мере установления причин болезни, различия между первичными и вторичными поражениями миокарда стали стираться. В частности, была более четко определена роль вирусной инфекции в происхождении не только миокардита, но и идиопатической ДКМП. Закономерно изменялась и классификация (1995, 2004, 2006, 2008 гг.) [143, 153, 186, 208, 220].

Важную роль в уточнении патогенеза КМП сыграло использование методов молекулярной биологии и генетики. В 2004 г. была опубликована работа группы итальянских исследователей, в которой представлена геномная или "мо-

лекулярная" классификация наследственных КМП [220]. В официальной классификации такое разделение впервые было использовано в 2006 г. Американской ассоциацией сердца [186]. В ней было предложено новое определение КМП.

Данная классификация разделяет КМП на две большие группы с учетом вовлеченных органов: первичные КМП (генетические, негенетические, приобретенные); вторичные КМП (системные заболевания, протекающие с вторичными формами КМП, которые ранее, в предыдущих классификациях и в соответствии с предшествующей номенклатурой относили к «специфическим» КМП или к «специфическим» болезням миокарда). ДКМП в этой классификации попадает в раздел смешанных (генетических и негенетических, преимущественно негенетических) КМП вместе с рестриктивными (негипертрофическими и недилатационными). Данная модель классификации служит научным целям, помогая понять место каждого случая в разнообразном множестве этиопатогенетических вариантов, а не прикладным клиническим задачам [3, 34].

В Европе в 2007г. была принята своя собственная классификация КМП, клинически ориентированная, в которой КМП группируются исходя из морфологических изменений в желудочке [142]. В настоящее время в большинстве клиник мира нет возможности проведения широких исследований для идентификации генетических мутаций до появления клинических симптомов или до случайного выявления патологии миокарда. Тем более что наличие установленного генетического дефекта в семье не всегда сопровождается клиническими и/или морфологическими проявлениями. Кроме того, лечение подобных пациентов крайне редко начинается до установки диагноза КМП. Поэтому, классификация европейского общества кардиологов (ЕОК) в большей степени ориентирована на клинику и основана на разделении КМП в зависимости от морфологических и функциональных изменений миокарда желудочков сердца.

Классификация ЕОК действительно является более упрощенной и приближенной к клинической практике, чем та, что была предложена Американской ас-

социацией сердца [143]. В ней заложена большая степень свободы для постановки клинического диагноза КМП. Таким образом, в процессе эволюции взглядов на заболевания миокарда акценты смещались от анатомического и патофизиологического до морфологического и функционального паттерна.

Классификации заболеваний сердечной мышцы оказались слишком сложными. На самом деле, в течение многих лет было представлено множество системных классификаций, разработанных для клиницистов и биомедицинских научных сотрудников и основанных на делении по различным признакам, в том числе по происхождению, анатомии, физиологии, исходному лечению, методу диагностики, гистопатологическим вариантам биопсии, а также клиническому статусу. Непреодолимым ограничением любой классификации является существенный «перекрест» различных категорий, в которые сгруппированы эти заболевания. Поэтому, хотя целью является создание классификации, подходящей всем заинтересованным сторонам и разделам медицины, признано, что ни одна старая, современная или новая классификация КМП не сможет удовлетворить потребности всех, кто будет её использовать. Таким образом, споры в данной области не утихают до сих пор [106, 142, 143]. Отсутствие унифицированного подхода в вопросах классификации и номенклатуры, несомненно, отражается на данных о распространенности ДКМП и показывает ее относительность в зависимости от модели, выбранной в каждой стране, регионе, медицинском учреждении.

ДКМП не имеет ни одного специфического клинического, инструментального и морфологического признака и диагностируется по их совокупности только после исключения другой патологии известной этиологии со сходными проявлениями. Поэтому диагностируется ДКМП поздно, при развитии выраженной недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений, фатальных аритмий. Нечеткость клинической картины и симптомов у многих пациентов ДКМП, осложняет своевременную диагностику этой патологии, представляющую собой гетерогенную группу заболеваний. Однако главными патогенетическими механизмами по результатам фундаментальных и клинических

исследований остаются генетические нарушения, вирусная инфекция и аутоиммунные реакции [3, 8, 10, 18].

Гипотеза о вирусной инфекции как об одном из этиологических факторов ДКМП возникла еще в 70-х годах прошлого столетия [117]. По мере накопления данных она стала одной из доминирующих теорий – вирусно-иммунологической, в основе которой лежат представления об этапности развития вирус- и иммуноопосредованного повреждения клеток, а также трансформации миокардита в ДКМП [53, 58, 118, 146, 147, 152, 153, 181]. Считается, что вирусный агент является определяющим лишь в острой стадии заболевания, а дальнейшее развитие и прогрессирование миокардиального повреждения зависит от выраженности и направленности иммунных и особенно аутоиммунных реакций [146].

Трудности дифференциальной диагностики вызывают случаи хронического миокардита с развитием дилатации полостей сердца и нарушением его сократительной функции, иначе – воспалительной КМП. Известно, что у 40-50% больных ДКМП развивается после вирусного миокардита [58, 70, 118, 132, 146, 147, 152, 153, 181]. Для формирования миокардиального повреждения существенное значение имеет целый ряд факторов: кардиотропность и вирулентность вируса, состояние иммунной системы, генетическая предрасположенность. [58, 67, 68, 70, 147, 152, 154, 181]. Свидетельство эволюции миокардита в ДКМП получено из исследований на животных, из данных о выявленных воспалительных инфильтратах и персистировании вирусной РНК в эндомиокардиальных биопсиях больных КМП. Этиологические факторы, ответственные за миокардит, в большей части случаев близки к таковым, выявляемым при ДКМП, что подчеркивает взаимосвязь этих двух заболеваний.

До настоящего времени правильный и своевременно поставленный диагноз ДКМП остается непростой задачей. Постановка диагноза должна производиться на основе совокупности всех методов, начиная от сбора анамнеза, клинического обследования пациента и заканчивая результатами неинвазивных и инвазивных методов исследования.

Масса разногласий в отношении номенклатуры КМП привела к тому, что полноценных рекомендаций доступных для массового применения клиницистами в повседневной практике по ДКМП нет. Более глубоко данный вопрос проработан в Австралии, где группой авторов были предложены диагностические критерии [188]. В течение последних 15 лет этот вопрос прорабатывался Американской ассоциацией кардиологов, и в контексте ДКМП была создана самостоятельная система постановки диагноза и классификации "MOGES.", где М – морфологический фенотип заболевания: подразумевает скрининг на известные генетические мутации; О – вовлеченность в процесс других органов и систем: подразумеваются генетические ДКМП с сопутствующими мультиорганными поражениями; G – генетический тип наследования по родословной; E – этиология: подразумевается разделение на врожденные генетические дефекты и вторично инициированные мутации после вирусного миокардита; S – стадийность клинических проявлений ХСН по NYHA [12, 101]. За пределами США такая методология диагностики ДКМП не была признана по самым разным причинам и даже подвергнута критике [141].

Выраженность клинических проявлений при ДКМП варьирует от минимальных симптомов, изменений ЭКГ, не сопровождающихся появлением жалоб до быстро развивающихся нарушений сердечного ритма и внезапной смерти и/или до тяжелой сердечной недостаточности [68]. Нередко одним из первых проявлений ДКМП является клиника сердечной недостаточности в виде постепенно нарастающей одышки, повышенной утомляемости, ощущения перебоев в работе сердца, нарушений сердечного ритма с последующим прогрессированием ХСН с признаками застоя по большому и малым кругам кровообращения. Также одним из возможных проявлений КМП могут быть тромбоэмболические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии и эмболии в артерии большого круга кровообращения). Таким образом, клинические проявления ДКМП весьма неспецифичны, поэтому диагноз ставится, как правило, путем исключения других заболеваний сердца с дисфункцией желудочков (ИБС, АГ и др.) [229].

Особенную роль играют лабораторные методы диагностики, которые позволяют выявить наличие воспалительной реакции организма как системной, так и местной [125, 163, 182, 185, 199].

В настоящее время основным методом лабораторной диагностики ДКМП является ИФА с определением специфических антител к соответствующим возбудителям. Однако, учитывая большой процент серопозитивных пациентов, которые либо перенесли вирусную инфекцию ранее, либо являются вирусоносителями, интерпретация полученных результатов представляет определенные сложности. Острую фазу инфекционного процесса определяет наличие Ig класса М, но антитела класса М циркулируют в крови ограниченное время и позднее не определяются. Для верификации вирусологического диагноза также используют метод полимеразной цепной реакции и гибридизацию *in situ*, которые позволяют определять геном возбудителя. С помощью этих методов можно подтвердить или исключить наличие вирусной репликации. Применение методики полимеразной цепной реакции позволяет определять геном большинства вирусов в миокарде и оценить вирусную нагрузку в режиме реального времени, что является наиболее точным количественным методом. Хотя, в ряде случаев, если образцы были поздно или не соответствующим образом доставлены в лабораторию, методы молекулярно-генетических методов исследования вирусного генома могут дать ложные результаты [160, 168, 195, 213]. По данным многих исследователей у пациентов с миокардитами или ДКМП выявляются многочисленные типы вирусов: парвовирус В19, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, энтеровирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, вирус простого герпеса, вирус герпеса 6, ВИЧ и вирус гепатита С [114]. В исследовании N.E.Bowles et al. в 38% проб, полученных при эндомикардиальной биопсии (наиболее часто встречались аденовирусные и энтеровирусные геномы) среди 624 пациентов с миокардитом были обнаружены вирусы [159].

«Золотым стандартом» для диагностики активности воспалительного процесса в миокарде с использованием гистологических, иммуногистохимических и

молекулярных технологий для идентификации вирусного генома является эндомиокардиальная биопсия [127, 133]. Стоит отметить, что в 6% случаев при проведении биопсии могут возникать осложнения, в том числе от 0,1% до 0,5 % такие серьезные как перфорация и тампонада сердца [102, 212].

Причиной диагностических ошибок может быть различие в интерпретации гистологических препаратов согласно Далласским критериям разными врачами [103, 134, 156, 203]. Эти разногласия приписывались разнице в подходе даже среди опытных патологов и существенными ошибками при получении образцов. Подобные ошибки, скорее всего, и объясняли ложноотрицательные результаты биопсий при гистологической оценке данных больных с миокардитами из-за наличия мягкого воспаления или фокального положения воспалительных инфильтратов, низкой чувствительности самого метода биопсии, неравномерным распределением вируса в миокарде.

При использовании этих критериев частота внутрикардиального воспаления при ДКМП, в различных исследовательских центрах значительно колебалась (от 0 до 63%) [126, 177]. Такая большая разница может быть обусловлена разными критериями отбора пациентов в исследование, разным числом образцов тканей, взятых при биопсии, отсутствием в полученном биоптате вирусного материала и разными наборами реагентов для детекции вирусов. Было принято достаточно широким консенсусом, что Даллаские критерии, основанные на обычной гистологии, наиболее применимы в острой стадии миокардита, особенно при наличии лимфоцитарных инфильтратов и активного миоцитоллиза, в то время, как у больных хронической стадией воспалительной ДКМП эти элементы присутствуют в наименьшем числе случаев, и у таких пациентов применение Далласких критериев может привести к ошибке.

Применение количественной иммуногистологической оценки эндомиокардиальных биопсий позволило выявить наличие воспалительной КМП приблизительно у 50% больных ДКМП. Наличие гомогенной экспрессии молекул

клеточной адгезии практически исключают ошибки при иммуногистологической диагностике воспалительной КМП [184]. Значительно увеличило точность диагностики воспалительной КМП применение стандартизированной цифровой полуколичественной оценки содержания Т-лимфоцитов (более 7,0 клеток/мм²), активированных и цитотоксических лимфоцитов и макрофагов. В последние годы было показано, что в сыворотке больных с ДКМП выявляются множество антител, включая противорецепторные аутоантитела, антитела к миозину и т.д. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, подтвердили, что часть случаев ДКМП представляют собой аутоиммунное заболевание [13, 110, 111, 176, 205].

Абсолютно точного метода диагностики ДКМП на данный момент нет. Ценность результатов эндомикардиальной биопсии зависит от времени проведения исследования: в течение нескольких дней или недель после разрешения симптомов вирусной инфекции, когда в миокарде можно визуализировать множественные очаги лимфоцитарной инфильтрации исследование наиболее информативно. Кроме того, чем больше забрано образцов миокарда, тем выше вероятность обнаружения воспалительных инфильтратов. Диагностические ошибки при биопсии возможны в первую очередь в случаях промежуточных фаз заболевания [3, 127].

Несмотря на наличие недостатков, эндомикардиальная биопсия до сих пор остается эталоном, позволяющим не только выявить инфекционный агент ответственный за развитие поражения миокарда, определить активность воспалительного процесса, но и проследить в динамике эффективность терапии [4, 93, 127]. Однако выполнение эндомикардиальной биопсии не может быть рутинным. При решении вопроса о проведении этого метода диагностики необходимо помнить о целесообразности данной процедуры. В Российском врачебном сообществе в отношении вопросов методологии диагностики ДКМП придерживаются классификации Европейского общества кардиологов 2008 года, если речь идет о кардиодилатации у больного ИБС, то после проведения максимально воз-

возможного перечня диагностических мероприятий такое состояние классифицируется как одна из клинических форм хронической ИБС – ДКМП ишемического генеза [51].

1.3 Характеристика семейства матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов

ММП, или матриксины, относятся к семейству цинк-зависимых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса. Эти ферменты играют решающую роль при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток, а также в развитии и прогрессировании очень многих патологических состояний, протекающих в тканях, где ключевую роль в гистоархитектонике играют элементы внеклеточного матрикса (ревматоидный артрит, гломерулонефрит, бронхо-альвеолярный фиброз, фиброзирование печени при хронических гепатитах различной этиологии, фиброз миокарда при ИБС и ХСН, пародонтиты, изъязвление роговой оболочки глаз и др.) [66, 73, 75, 88, 179, 194, 204]. Особое место отводится ММП в генерализации процессов инвазии и метастазирования опухолей, степени агрессивности опухолевого роста некоторых гистотипов злокачественных новообразований [33, 107, 171, 228].

Семейство ММП обладает некоторыми общими характерными чертами. В то же время, на основании данных по структурной организации и субстратной специфичности в семействе ММП выделены четыре подсемейства: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и остальные ММП, не относящиеся к перечисленным подсемействам. ММП представленных подсемейств могут различаться способом активации проферментов и особенностями взаимодействия с ТИМП [66, 113].

Структура и классификация металлопротеиназ

ММП синтезируются и секретируются целым рядом клеток: фибробластами, эпителиальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами и онкогенно-трансформированными клетками. За способность этих ферментов специфически

гидролизовать все основные белки матрикса они были названы матриксинами [73, 113]. В настоящее время известно около 15-18 представителей этого семейства, охарактеризованных в различной степени. Все члены семейства обладают общими характерными чертами:

1) содержат цинк в активном центре и относятся к кальций-зависимым протеиназам, ингибируются хелатными агентами;

2) каталитический домен содержит три остатка гистидина, которые связывают атом цинка в активном центре;

3) обладают сходной доменной структурой;

4) гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран;

5) секретируются в виде проферментов (изначально неактивных форм), пропептидный домен содержит консервативную последовательность, которая отвечает за активацию профермента – ММП;

6) проферменты ММП активируются рядом биологически активных протеиназ и тиолмодифицирующими химическими агентами;

7) ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами;

8) последовательности кодирующей ДНК всех ММП имеют высокую степень гомологии с кодирующей ДНК коллагеназы;

9) промоторные участки генов содержат несколько сходных регуляторных последовательностей [73, 87, 113, 122, 123].

В настоящее время клонированы кодирующие ДНК всех основных представителей ММП, установлена аминокислотная последовательность ММП, в которой выделены функциональные домены. В 1994 г. была получена кристаллическая структура каталитического домена интерстициальной коллагеназы – ММП1 [158] и коллагеназы нейтрофилов – ММП8 [113]. В 1995 г. получена кристаллическая структура всей молекулы ММП1 [122]. В 1996-97 гг. проведен рентгеноструктурный анализ комплексов каталитических доменов ММП3 и ММП8 с ингибиторами [218]. Анализ первичной структуры показал, что ММП

содержат несколько постоянных функциональных доменов [122].

Все ММП синтезируются как пре-пробелки и секретируются как проферменты. В качестве первого домена ММП рассматривается сигнальный пептид, так называемый "пре"-домен, который обеспечивает направленную секрецию молекулы. Он состоит, как правило, из 18-20 аминокислотных остатков и удаляется в процессе секреции. Профермент, содержит "пропептидный" домен, состоящий из 77-87 аминокислотных остатков. В состав этого домена входит консервативная последовательность аминокислот, содержащая неспаренный остаток цистеина, который связан с ионом цинка активного центра, так называемый цистеиновый выключатель. Активация профермента сопровождается диссоциацией цинк-цистеиновой связи и отщеплением полипептида с массой 4000-15000 Да. Основная часть активной молекулы ММП состоит из двух участков N- и C-концевых доменов [73, 215].

С 1995 года пространственная конформация ММП изучается при помощи рентгеноструктурного анализа. В 1996 году был проведен полный рентгеноструктурный анализ ММП1 (эндогенной интерстициальной коллагеназы), а также ММП8 – оказалось, что их структуры очень сходны.

Характеристика подсемейств ММП и субстратная специфичность

К первому, наиболее изученному подсемейству ММП относятся коллагеназы. В настоящее время известны четыре представителя этого семейства: интерстициальная коллагеназа, или коллагеназа I типа (ММП1), коллагеназа нейтрофилов (ММП8), коллагеназа 3 (ММП13), коллагеназа 4 (ММП18). ММП1 – первый тканевый фермент, который гидролизует спиральную область коллагена, была обнаружена в 1962 г. в хвосте головастика в период метаморфоза. В настоящее время известно, что ММП1 синтезируется рядом клеток: нормальными и трансформированными фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, макрофагами [113, 164]. ММП8 была открыта в нейтрофилах, за что и получила название нейтрофильной коллагеназы. ММП13 найдена в клетках карциномы грудной железы [194], а также в клетках костной ткани грызунов. Все

эти ММП гидролизуют интерстициальные коллагены по связи Gly-Leu, расположенной на расстоянии $1/4$ длины молекулы от С-конца [215].

В настоящее время ММП1, стали называть интерстициальной коллагеназой, чтобы подчеркнуть ее способность гидролизовать три интерстициальных коллагена – типы I, II и III, которые существенно отличаются друг от друга. Более того, этот фермент гидролизует минорные коллагены типов VII и X, а также желатины разных коллагенов, белки соединительно-тканного матрикса: энтактин, аггрикан и, кроме того, казеин, $\alpha 2$ -макроглобулин, синтетические субстраты, которые по своей последовательности соответствуют гидролизуемой области в коллагене и $\alpha 2$ -макроглобулине [194, 216]. Лучшим субстратом для ММП1 является молекула $\alpha 2$ -макроглобулина, аффинитет которого превосходит коллагены различных типов в 200 раз.

Механизм гидролиза коллагена ММП1 является очень сложным и полностью не изучен. Изначально ММП1 секретируется в межклеточное пространство в виде профермента про-ММП1, которая *in vitro* не способна гидролизировать коллаген. Рентгеноструктурный анализ комплексов ММП1 и ингибиторов показал, что ведущее значение в ферментной активности ММП1 принадлежит активаторам про-ММП1, которые обратимо связываются с атомом цинка в активном центре молекулы. Активаторами про-ММП1 являются: трипсин, плазмин, плазменный калликреин, химаза, ММП3 и ММП7 [73, 216].

Второе подсемейство матриксинов представляют желатиназы или коллагеназы IV типа – желатиназа А (ММП2) и желатиназа В (ММП9). ММП2 синтезируется многими нормальными и опухолевыми клетками и секретируется в виде белка предшественника с массой 72 кДа. ММП9 с массой 92 кДа была обнаружена в нейтрофилах и макрофагах, а также в фибробластах, хондроцитах и Т-лимфоцитах после стимуляции их цитокинами, фоболовым эфиром, онкогенами, а также в инфицированных клетках [206, 210, 215]. Оба фермента интенсивно гидролизуют желатины, получаемые из различных типов коллагенов. Название этих ферментов – коллагеназы IV типа считается неудачным, так как кроме коллагена IV

типа эти ферменты могут гидролизовать коллагены других типов, а также ряд белков межклеточного матрикса, в том числе и эластин. Кроме того, желатиназы значительно лучше гидролизуют коллаген V типа, чем коллаген IV типа, а ММП2 расщепляет коллаген I типа по той же связи, что и ММП1. ММП2 в отличие от ММП9 гидролизует фибронектин, ламинин и большой тенасцин-С-белок, а ММП9 расщепляет энтактин и коллаген XIV типа [73, 158, 216].

Первичная структура ММП2 и ММП9 из разных источников определена по кДНК [194]. Оба фермента имеют три повторяющиеся последовательности, которые составляют фибронектиновый домен, отвечающий за связывание ферментов с фибронектином, желатинами, коллагенами I и IV типов и ламинином. Предполагается, что фибронектиновый домен влияет на взаимодействие ММП2 с матриксом. Желатиназы гидролизуют коллагены по тем же связям, что и коллагеназы, но в коллагене IV типа гидролизуемая желатиназами связь расположена на расстоянии 3/4 длины молекулы с С-конца. Рентгеноструктурный анализ каталитического домена желатиназ проведен в 1994 г. [113]. Показано, что его пространственная структура очень сходна со структурой каталитического домена коллагеназ [73, 158, 216].

Третье семейство ММП представляют два фермента, названных стромелизинами, – стромелизин-1 (ММП3) и стромелизин-2 (ММП10) [73, 113, 158, 216]. Данные по клонированию кДНК и аминокислотной последовательности позволили идентифицировать как стромелизины ряд ранее исследованных ферментов: транзины, протеогликаназу, активатор проколлагеназы. ММП3 продуцируется многими клетками соединительной ткани, но в очень незначительных количествах. Однако действие на эти клетки таких факторов, как цитокины, факторы роста, форболовый эфир, онкогены, приводит к резкой стимуляции синтеза как ММП3, так и ММП10 [192, 194, 216].

Следует подчеркнуть, что ни один из стромелизинов не гидролизует спиральную область молекул интерстициальных коллагенов, а только их телопептидные (неспирализованные) концевые участки. Оба фермента гидролизуют ряд

компонентов матрикса, включая аггрикан, фибронектин, ламинин, коллаген IV типа. ММП3 активирует про-ММП1, -7, -8, -9 - выступает физиологическим регулятором активности этих ферментов. Для эффективного гидролиза стромелизины требуют большой субстратсвязывающий участок [113, 158, 215].

Регуляция активности ММП

Активность ферментов в тканях зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и ингибиторов ферментов в окружающей среде. ММП в обычных условиях содержатся в тканях в незначительных количествах. Эти протеиназы относятся к “индуцируемым” ферментам, синтез которых на уровне транскрипции контролируется рядом факторов: цитокинами, факторами роста, химическими соединениями (форболовый эфир, липополисахариды, колхицин, цитохалазины и др.), действующими на поверхность клетки (конканавалин А, фрагменты фибронектина, RGD-пептиды и др.), агентами, тормозящими уровень синтеза (глюкокортикоиды, эстроген, прогестерон и др.). Действие этих факторов зависит от типа клеток и степени митотической активности. Анализ промоторов ММП показал, что они содержат общие элементы, отвечающие за механизмы регуляции экспрессии генов глюкокортикоидами, эстрогеном, прогестероном и др. [73, 113, 158, 215].

На посттрансляционном уровне в физиологических условиях известны два основных пути регуляции активности ферментов:

- 1) активация энзимогенов;
- 2) взаимодействие с эндогенными тканевыми ингибиторами.

Все энзимогены ММП содержат в пропептиде консервативную последовательность аминокислот, в которую входит остаток цистеина. Рентгеноструктурные исследования показали, что этот остаток образует координационную связь с атомом Zn^{2+} в активном центре и локализован недалеко от С-конца пропептидных фрагментов ММП. Активация проферментов *in vitro* может происходить с помощью протеиназ, а также тиолмодифицирующих и хаотропных агентов. В обоих случаях активация, по-видимому, происходит ступенчато и на конечном

этапе участвуют некоторые ММП, уже находящиеся в активной форме [215].

Активация ММП химическими агентами

Про-ММП могут быть активированы тиолмодифицирующими агентами, аминифенилмеркуриацетатом, иодацетамидом, этилмалеимидом, окисленным глутатионом, хаотропными агентами и при нагревании [194].

В 1996 году был изучен механизм активации про-ММП с участием “цистеинового выключателя” [224]. При взаимодействии с активатором происходит разрыв координационной связи и высвобождение иона Zn^{2+} , а остаток цистеина реагирует с активирующим реагентом и таким образом предотвращается реассоциация остатка цистеина с ионом Zn^{2+} . В таком ферменте может происходить внутренняя перестройка, в результате него гидролизуются одна-две связи в пропептиде и возникают формы ферментов с частичной активностью.

Так, в случае про-ММП1 при действии меркуриацетата образуются продукты с молекулярной массой 47 и 42 кДа, которые обладают 15-40% максимальной активности фермента. Последующая активация этих продуктов с помощью ММП2 или ММП7 приводит ММП1 к полной активной форме [224].

Механизм активации протеиназами

Про-ММП активируются рядом протеолитических ферментов, которые являются эндогенными протеиназами и секретируются в различных концентрациях в межклеточный матрикс. В большинстве случаев активация проферментов происходит ступенчато: на первой ступени протеиназа-активатор атакует участок пептидной цепи, локализованный в середине пропептида, в результате чего образуется промежуточный продукт с незначительной активностью. На следующей ступени остаток пропептида удаляется с помощью внутримолекулярной реакции или при действии других активных форм ММП. Установлено, что для про-ММП1 наиболее мощными эндогенными активирующими протеиназами являются трипсин, плазмин и плазменный калликреин [224].

Тканевые эндогенные ингибиторы металлопротеиназ

Активность ММП в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами ММП – ТИМП. В настоящее время хорошо изучены три ТИМП из различных тканей человека: ТИМП1, ТИМП2, ТИМП3 [216], кроме того, сообщается о существовании трех дополнительных ТИМП – ТИМПа, ТИМПб и ТИМП4 [218]. ТИМП связываются с про-ММП и активными ММП стехиометрически, ингибируя таким образом, как автокаталитическую активацию латентных форм ММП, так и активные ферменты. ТИМП различаются по их специфическому действию на ММП. Так, ТИМП1 значительно лучше ингибирует желатиназу В (ММП9), в то время как ТИМП2 подавляет активность желатиназы А (ММП2). Ингибиторы могут быть инактивированы с помощью ряда протеиназ – трипсина, химотрипсина, стромелизина-3 и эластазы нейтрофилов. Кодированные ДНК ТИМП1-, -2, -3 клонированы, установлена их аминокислотная последовательность. Показано, что молекулы ингибиторов включают два домена, содержащие по три дисульфидные связи. N-Концевой домен отвечает за ингибирование ММП, а С-концевой способствует взаимодействию с ферментами [194].

В 1997 г. проведен рентгеноструктурный анализ комплекса каталитического домена ММП3 и ТИМП1, который позволил судить о механизме действия этого ингибитора. Установлено, что ТИМП1 обладает различной степенью аффинитета к ММП – от максимального к ММП9 (желатиназе-В) и в порядке убывания к ММП5 (желатиназе-А), к ММП3 и самому минимальному к ММП1 (интерстициальной коллагеназе). Молекула ТИМП1 имеет форму удлиненного клина, длинный край которого, содержащий пять различных участков цепи, полностью блокирует всю длину щели активного центра ММП-3. Сегменты ингибитора, соединенные дисульфидной связью, блокируют ион цинка каталитического центра, при этом цистеин связывается с цинком активного центра, а боковая цепь втягивается в “специфический карман” ММП3. Полученные данные предполагается использовать для создания новых синтетических ингибиторов как потенциальных лекарственных средств [228].

В тканях ММП могут ингибироваться также $\alpha 2$ -макроглобулином, который способен нековалентно связываться с этими ферментами. До 95% ингибированной коллагеназы в плазме крови находятся в комплексе с $\alpha 2$ -макроглобулином. Предполагается, что $\alpha 2$ -макроглобулин выступает основным регулятором коллагенолиза в физиологических жидкостях [165, 194].

Биологическое значение металлопротеиназ

В нормальных физиологических условиях ММП играют центральную роль в процессах морфогенеза, ремоделирования, реституции и резорбции ключевых соединительнотканых структур гистионов стромы внутренних органов, интимы сосудов, остеонов костей, глиальных элементов нервной ткани, что, безусловно, расширило представления о структуре и функции органов в области нормальной анатомии, физиологии и биохимии. ММП в физиологических условиях секретируются из клеток в очень незначительных количествах. Одной из характерных особенностей синтеза этих ферментов является его способность к индукции, т.е. синтез и секреция ММП могут контролироваться многими факторами, влияние которых установлено при ряде физиологических и патологических состояний [66, 226, 227]:

1) факторы, действующие на поверхность клетки как специфический рецепторный белок (конканавалин А. RGD-пептиды, фрагменты фибронектина, интегрины и др.);

2) ряд химических соединений (форболовые эфиры, липо- и полисахариды, колхицин, простагландин Е и др.);

3) цитокины и факторы роста (интерфероны, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухолей и др.);

4) физические факторы (тепловой шок, облучение).

В последнее десятилетие отмечен высокий интерес к системе ММП и их ингибиторов в развитии большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), имеющих огромную медико-социальную значимость как в РФ, так и в развитых экономически зарубежных странах. Это прежде всего те заболевания сердечно-сосудистой системы, которые в основе своего патогенеза имеют

глубокие биохимические нарушения клеточного метаболизма миокарда и интимы сосудов, атеросклеротические изменения, хроническую ишемию миокарда, что в конечном счете выражается в разнообразии клинических вариантов течения ИБС с последующими осложнениями, как нарушения ритма и ДКМП, которые имеют высокий процент инвалидизации и летальности [68, 78, 80].

Уже в 2004 году сообщалось, что высокая активность ММП наблюдается в атеросклеротическом очаге. Макрофаги атеросклеротических бляшек продуцируют значительное количество ММП. Протеазы инициируют процесс разрушения структуры атеромы, увеличивают ее подвижность, вероятность отрыва от сосудистой стенки и появление эмбола, способного вызвать закупорку сосуда. Назначение малых доз доксициклина в течение 6-ти месяцев снижает уровень ММП2, ММП9 в атеромах сосудов и, следовательно, предотвращает отрыв бляшки [116].

Позднее появились работы о роли ММП и ТИМП в процессах РМ и коллагенообразования у больных, перенесших ИМ. РМ, обусловленное нарушением метаболизма белков внеклеточного матрикса, лежит в основе патогенеза некоторых ССЗ, таких как ФП, КМП, ХСН и ИМ [135]. Еще в середине прошлого века было описано строение миокарда и роль миокардиального внеклеточного матрикса в поддержании ориентации миоцитов в стенках ЛЖ.

Миокардиальный внеклеточный матрикс (ВМ) – это сеть матричных белков, которая не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но и обеспечивает, а также регулирует межклеточное взаимодействие [139]. Появление электронной микроскопии позволило оценить трехмерную структуру ВМ. Основными компонентами ВМ являются различные виды коллагена и неколлагеновые белки. Помимо этого, ВМ содержит большое количество биологически активных молекул. По имеющимся данным уровень ангиотензина II и эндотелина-1 в ВМ в десятки раз превышает таковой в плазме крови [144, 202].

ВМ выполняет ряд важных функций, которые определяют адаптивнореге-

нераторные и пластические возможности сердца [62]. При этом ВМ рассматривается как промежуточная среда, осуществляющая функции транспорта газов, ионов и метаболитов между цитоплазмой кардиомиоцитов и кровью. Таким образом, структурное ремоделирование ВМ может вызывать нарушение проводимости и способствовать снижению сократимости миокарда, приводя к нарушению сердечной деятельности [7, 46, 47].

Считают, что ММПЗ играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования и патологических процессах (остеоартритах и ревматоидных артритах). Так, в 2004 году в одном из Европейских исследований было показано, что активность ММПЗ в пунктате синовиальной жидкости в несколько раз выше при любой стадии ревматоидного артрита, чем у здоровых людей [130]. А недавно проведенное исследование в США, показало, что высокая активность сывороточной ММПЗ в течение ряда лет может служить прогностическим маркером развития желудочковой аритмии у подростков с ГКМП [236].

ММПЗ катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММПЗ может также влиять на деградацию ВМ через активацию про-ММП1. ММПЗ секретируется как профермент и активируется путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами [75]. Экспериментально установлено, что промотор гена rs3025058, индуцирующего синтез ММПЗ располагается на 5 и 6 аллели. Полиморфизм этого гена при генотипе 5А/5А ассоциирован с высоким риском смертности от повторных ИМ у больных с наличием ГКМП, генотип 6А/6А ассоциирован с прогрессирующим стенозом внутренней сонной артерии [234].

Среди возможных способов прогнозирования развития осложнений ССЗ в виде ДКМП и ФП обсуждается оценка показателей ММП и ТИМП. Так в исследованиях ряда авторов показано, что изменения активности ММП9 и ТИМП1 являются независимыми предикторами ССЗ и летальности у пациентов с ИБС. Установлено, что уровень ММП9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического

поражения коронарного русла. Показано достоверное повышение уровня ММП9 и ТИМП1 при распространенном атеросклерозе по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми людьми. Это дает основание использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы разрыва бляшки. В ряде исследований показано достоверное повышение уровня ММП2 у больных нестабильной стенокардией и ОИМ по сравнению со здоровыми людьми [34, 166, 169].

По данным исследования T.Ohtsuka et al. (2007), сывороточная ММП3 является независимым предиктором нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных с ДКМП, что может быть использовано для стратификации риска этой группы пациентов [198]. По данным другого исследования уровень ММП3 в сыворотке крови коррелирует со степенью поражения коронарных артерий при ИБС [155]. У больных ИБС с ХСН при изучении различных ММП ассоциации выявлены только с ММП2, ТИМП1 и ТИМП2 [233].

Изучается роль ММП в РМ при ГКМП. V. Roldan et al. (2008) оценивали степень фиброза у больных ГКМП при помощи магнитно-резонансной томографии с контрастированием и измеряли уровень ММП9 в крови. Накопление гадолиния при проведении МРТ коррелировало с повышением значений ММП9 [232].

В исследовании M. Fassbach, B. Schwartzkopff, проведенном в 2005 году, получены данные, показывающие, что сывороточный уровень ММП1 в группе больных ГКМП значительно ниже такового в контрольной группе. При этом содержание ТИМП1 было напротив повышено [145].

В РФ проводилось изучение ММП у детей с различными вариантами КМП и врожденных пороков сердца [14]. Проводилась оценка сывороточного содержания ММП1, ММП2, ММП9 и ТИМП1. В группе больных ГКМП установлено значительное повышение уровней ММП2 и ММП9 в сыворотке крови. Авторами было сделано предположение, что утолщение миокарда обусловлено как гипертрофией кардиомиоцитов, так и следующим за деструкцией коллагена фиброзом ВМ. Помимо этого, была выявлена обратная корреляционная связь между параметрами фракции выброса и уровнем ММП1 ($r=-0,48$). Уменьшение амплитуды

скоростей раннего наполнения левого желудочка, свидетельствующее о диастолической дисфункции, коррелировало с увеличением уровня ТИМП1 ($r = 0,67$) и снижением концентраций ММП1 ($r = 0,69$) [14].

Таким образом, проведенный анализ литературы позволяет заключить, что изучение процессов развития и диагностики такой патологии, как ФП и ДКМП у больных, страдающих ИБС на фоне прогрессирующей ХСН, является сегодня, несомненно, актуальной проблемой медицины. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в развитых экономически странах Западной Европы, США, Австралии и Юго-Восточной Азии, демонстрируют неуклонный рост распространенности наджелудочковых нарушений ритма сердца у больных ИБС трудоспособного возраста, что является основным источником летальности у пациентов, перенесших ИМ.

ДКМП уверенно заняла третье место среди этиологических причин быстро прогрессирующей ХСН у больных ИБС. Отечественные эпидемиологические исследования указывают на относительно низкую по отношению к Европейским странам распространенность данной патологии, что на фоне высоких показателей летальности от ХСН, безусловно, указывает на слабость и дефекты ранней диагностики, невозможность прогнозирования развития прогрессирующей ХСН, и, как следствие, отсутствие адекватного патогенетического лечения. Кроме того, данные научной литературы показывают, что отечественные исследователи не сформулировали единую рубрификацию и четкие диагностические критерии для КМП, что также искажает истинную статистическую картину.

За последнее десятилетие существенно дополнились и расширились представления о патогенезе развития наджелудочковых нарушений ритма сердца, процессах фиброза и дилатации миокарда на фоне длительно протекающей ИБС. В центре внимания исследователей многих стран мира находится ишемическое РМ. Исследованы десятки различных биологически активных эндогенных веществ, которые могут рассматриваться с позиции маркеров генеза патологических процессов, находящих клиническое выражение в виде ФП, фиброза и дилатации миокарда.

Наиболее перспективными маркерами данной патологии можно считать представителей семейства ММП и их ТИМП, которые играют ключевую роль в процессах ремоделирования любой ткани человеческого организма, содержащий внеклеточные элементы соединительнотканного матрикса, такие как коллаген, эластин и фибриллы. В зарубежных исследованиях получены убедительные данные о роли системы ММП в генезе диффузных воспалительных заболеваний соединительной ткани, процессах фиброза и РМ на фоне перенесенного ИМ.

Отечественные исследования демонстрируют возможность практического применения системы ММП для прогнозирования развития гипертрофии миокарда на фоне прогрессирующей АГ, врожденных пороков сердца. Однако, влияние процессов РМ на развитие ДКМП и ФП и прогрессирование ХСН остаются все еще малоизученными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика обследованных больных

В течение 2 лет на базе терапевтического отделения Городской клинической больницы №4 г. Астрахани (ГБУЗ АО ГKB № 4) было проведено открытое одноцентровое проспективное клиничко-лабораторное исследование. Было обследовано 80 больных, страдающих хроническими формами ИБС (54 мужчины (67,5%) и 26 женщин (32,5%). Все больные получали терапию в полном объеме согласно стандартам и клиническим рекомендациям по ведению больных с ИБС и ХСН согласно основному заболеванию [31, 65, 89]. Причинами госпитализации в кардиологическое отделение были:

- неправильно подобранное лечение основного заболевания на амбулаторном этапе – наличие побочных эффектов лекарственных средств, таких как резкое снижение артериального давления, синусовая тахикардия, увеличение числа приступов стенокардии: были выявлены у 32 человек (40% больных);
- нарушения комплаенса в медикаментозной терапии больными – осознанный или неосознанный пропуск приема препаратов, несоблюдения кратности и временных интервалов приема лекарственных средств, эпизодическое употребление алкоголя: были выявлены у 24 человек (30% больных);
- декомпенсация ХСН – резкое снижение толерантности к физической нагрузке, нарастание периферических отеков, синкопальные состояния: были выявлены у 16 человек (20% больных).

Средний возраст пациентов составил 58 лет ($57,1 \pm 1,12$ лет у женщин и $58,4 \pm 0,90$ лет у мужчин). Группу контроля для изучения показателей сывороточной металлопротеиназы-1 (ММП1) и ее ингибитора (ТИМП1) составили 30 жителей города Астрахани в возрасте от 50 до 60 лет ($55,4 \pm 0,72$ лет), проходившие диспансеризацию в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» в поликлинике

ГБУЗ АО Городской клинической больницы № 4 имени В.И. Ленина. Статистически значимых различий между группой больных и группой контроля по полу, возрасту и сопутствующей соматической патологии не отмечалось. Общее количество обследованных больных и лиц группы контроля составило 110 человек.

Общие критерии включения в исследование для всех 4 групп:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Верифицированный диагноз ИБС и ППИМ давностью более 6 месяцев.

Критерии исключения пациентов из всех 4 групп исследования:

1. Принадлежность к социально-уязвимым группам пациентов в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики - Good clinical practice (GCP): лица младше 18 лет, студенты, военнослужащие, беременные женщины, лица с выраженными нарушениями психики и функциями органов чувств;
2. Отсутствие письменного согласия на участие в исследовании;
3. Выраженная дисфункция печени (по меньшей мере 3-х кратное превышение уровня АСТ и/или АЛТ верхней границы нормы) и/или почек (креатинин в сыворотке >180 ммоль/л, клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
4. Злокачественные и доброкачественные новообразования.
5. Наличие острых и/или хронических инфекционных заболеваний (в том числе ВИЧ, туберкулез, вирусный гепатит, сифилис).
6. Хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 степени, декомпенсированное легочное сердце.
7. Сахарный диабет 1 типа, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа.
8. Аутоиммунные и инфекционно-аллергические заболевания, в том числе системные васкулиты.
9. Наличие врожденных и/или приобретенных пороков сердца.
10. Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака давностью менее 6 месяцев до исследования;
11. Любые клинические и лабораторные проявления острого воспалительного процесса или обострения хронического.

12. Острые формы ИБС: нестабильная стенокардия, ИМ, перенесенный ранее 6 месяцев до начала исследования.

13. ХСН IV ФК по NYHA.

14. Кардиохирургическое лечение в анамнезе (установка кардиостимулятора, стентирующие и шунтирующие операции).

15. Хронический алкоголизм, ежедневное потребление алкоголя в пересчете на чистый этанол более чем 100 мл в течение 3 лет и более

В соответствие с задачами исследования все больные, включенные в исследование, были разделены на 4 группы:

I группа – больные, страдающие хроническими формами ИБС с диагностированным ППИМ и ДКМП (20 человек);

II группа – больные, страдающие хроническими формами ИБС с диагностированным ППИМ, ДКМП и различными формами ФП (21 человек);

III группа – больные, страдающие хроническими формами ИБС с диагностированным ППИМ (22 человека);

IV группа – больные, страдающие хроническими формами ИБС с диагностированным ППИМ и различными формами ФП (17 человек).

В основу дизайна исследования лег сравнительный анализ количественных показателей ЭхоКС и сывороточной концентрации ММП1 и ТИМП1 у больных, страдающих хронической ИБС при наличии ФП, клинических признаков ДКМП или без них. Исследование проводилось в несколько этапов (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Этапы проведения исследования

I Этап
<p>На первом этапе на основании историй болезни пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение ГБУЗ АО ГKB № 4, проводился отбор больных и формирование групп исследования.</p> <p>Изучались клиничко-анамнестические данные и результаты инструментального обследования больных (ЭКГ, Холтеровское мониторирование, коронароангиография, ЭхоКС). Из первичной медицинской документации осуществлялась выкопировка сведений, которые вносились в электронную базу данных. У больных с ИБС выделялись ведущие клинические синдромы и нозологические единицы: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ППИМ), фибрилляция предсердий (ФП), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).</p>

Продолжение таблицы 2.1

II Этап
На втором этапе в соответствии с планом исследования проводилось изучение: <ul style="list-style-type: none"> – общеклинических, биохимических и функциональных параметров состояния сердечно-сосудистой системы; – определение маркеров ремоделирования миокарда: матричной металлопротеиназы-1 (ММП1) и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП1) методом иммуноферментного анализа (ИФА).
III Этап
На третьем этапе проводилась статистическая обработка, анализ полученных результатов и разработка рекомендаций для практического здравоохранения.

В соответствии с поставленной целью и задачами был определен дизайн исследования (Рисунок 2.1), который предусматривал 3 основных этапа выполнения работы.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Учитывая огромное количество этиопатогенетических факторов, приводящих к развитию ФП, проявлений симптомокомплекса ХСН и ДКМП, для получения статистически достоверных результатов исследования и создания однородных исследуемых групп были разработаны критерии по включению и исключению пациентов из исследования. Кроме того, учитывая всю сложность постановки диагноза ишемической ДКМП, отсутствие четких диагностических критериев в отечественной литературе, опираясь на рекомендации рабочей экспертной

группы ВОЗ по вопросам рубрикации в МКБ и диагностики кардиомиопатий [23, 27, 207, 208], были учтены дополнительные критерии для формирования групп исследования пациентов с признаками ДКМП ишемического генеза:

1. Кардиомегалия определяемая при перкуссии сердца и верифицированная с помощью ЭхоКС.

2. Наличие клинических и эхокардиографических признаков сердечной недостаточности (ХСН II ФК по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и выше, ФВ ЛЖ $\leq 45\%$).

3. Гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение как минимум одной из коронарных артерий верифицированное при помощи коронароангиографии.

4. Дилатация левого желудочка (КДР ЛЖ более 117% от должного, КДО ЛЖ > 110 мл/м², КСО ЛЖ > 80 мл/м², скорректированных по полу, возрасту и площади поверхности тела).

5. Отсутствие аневризмы желудочков и других причин кардиомегалии.

Для постановки диагноза ИБС использовались Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической ИБС МЗ РФ [31], которые подготовлены в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии Российского кардиологического общества (РКО) [21], Рекомендациями по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) [197], Рекомендациями по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC) [65]. Диагноз формулировали по Международной Классификации Болезней X пересмотра (МКБ-10). Диагноз ХСН ставился в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (пятый пересмотр) [89]. Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию NYHA [232]. Диагноз ФП с указанием формы ставился в соответствии с Международным консенсусом Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации аритмологов (EHRA), Европейской ассоциации

кардиотрансплантологов (EACTS) по диагностике и лечению ФП [175].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами GCP и принципами Хельсинской Декларации. От каждого пациента было получено письменное согласие на участие в исследовании. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Общая характеристика больных, включенных в исследование

в абсолютных числах и процентах

Показатель	I группа ИБС, ППИМ +ДКМП		II группа ИБС, ППИМ +ДКМП+ФП		III группа ИБС, ППИМ		IV группа ИБС, ППИМ +ФП	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	16	80	12	57,1	14	63,6	8	47,1
Женщины	4	20	9	42,9	8	36,4	9	52,9
Всего	20	100	21	100	22	100	17	100
Средний возраст (годы)	57,25±1,83		57,67±1,15		57,95±1,70		59,18±1,10	
Средний ИМТ (кг/м ²)	30,25±2,40		32,86±1,38		33,52±1,02		34,83±1,99	

Примечания: Ожирение диагностировали на основании расчетного показателя «индекс массы тела» (ИМТ). За избыточную массу тела принимали ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м². Медиана индекса массы тела составила 32 кг/м².

Проведение исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 10.10.2014 года, протокол №11). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

2.2 Методы исследования больных

Общие клинические исследования

Клиническое обследование пациентов включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование. При сборе анамнеза у пациентов с ФП и ДКМП выясняли наличие ИБС (ранее перенесенный ИМ, стенокардия напряжения или покоя), наличия факторов риска ИБС и ИМ (атеросклероз других сосудистых областей, АГ, курение, сахарный диабет, ожирение). При расспросе больного уделяли внимание периоду, предшествовавшему развитию ИМ, а также факторам, спровоцировавшим развитие настоящего заболевания и причину его

обострения или декомпенсации на момент госпитализации (чрезмерная физическая нагрузка, инфекции, психоэмоциональное напряжение), выясняли информацию о раннем проявлении сердечно - сосудистых заболеваний у родственников.

Целью физикального обследования являлось исключение заболеваний сердца не ишемического происхождения, а также внесердечных причин, способствующих усилению ишемии (например, анемия), выявление сердечных причин, усиливающих или вызывающих ишемию миокарда. Кроме того, данные физикального обследования использовались для оценки выраженности проявлений ХСН – путем применения балльной шкалы ШОКС (шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН), разработанной экспертной группой ВНОК [44] (Таблицы 2.3 и 2.4). Это позволило исключить из исследования пациентов с высоким суммарным баллом, соответствующий терминальной ХСН IV ФК.

Таблица 2.3 – Оценка тяжести хронической сердечной недостаточности по шкале ШОКС

Симптом	Градации симптома	Оценка в баллах
Одышка	нет	0
	при нагрузке	1
	в покое	2
Изменение веса за 1 неделю	нет	0
	увеличился	1
Перебои в работе сердца	нет	0
	есть	1
Положение больного в постели	горизонтальное	0
	поднят головной конец	1
	удушье лежа	2
	сидя	3
Набухшие шейные вены	нет	0
	лежа	1
	стоя	2
Хрипы в легких	нет	0
	нижние отделы	1
	до лопаток	2
	по всем полям	3
Ритм галопа	есть	1
	нет	0
Гепатомегалия	не увеличена	0
	увеличена менее 5 см	1
	увеличена более 5 см	2

Продолжение таблицы 2.3

Симптом	Градации симптома	Оценка в баллах
Отеки	нет	0
	пастозность	1
	отеки	2
	анасарка	3
Уровень систолического артериального давления (АД)	выше 120 мм рт. ст.	0
	100-120 мм рт. ст.	1
	ниже 100 мм рт. ст.	2
<i>Определение функционального класса по сумме баллов: 0-3 балла – I ФК, 4-6 баллов – II ФК, 7-9 баллов – III ФК, более 9 баллов – IV ФК</i>		

Таблица 2.4 – Соответствие стадии хронической сердечной недостаточности и функционального класса по шкале ШОКС

Стадия ХСН	Функциональный класс пациента по ШОКС
I	II ФК, на фоне правильной терапии I ФК
IIА	III ФК, на фоне правильной терапии II ФК, редко I ФК
IIБ	IV ФК, на фоне правильной терапии II ФК, редко III ФК
III	IV ФК, на фоне правильной терапии редко III ФК

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Использованные в исследовании инструментальные методы диагностики позволили оценить состояние сердечно-сосудистой системы как ретроспективно (на основании выкопировки данных амбулаторных карт), так и фактически на момент нахождения в стационаре. Подбор методов исследования проводился на основании национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической ИБС, интерпретация результатов проводилась на основании общепринятых нормативов.

Тредмил тест.

Переносимость физических нагрузок, верификация функционального класса стенокардии оценивалась по результатам опроса пациента, а также в ходе проведения нагрузочного теста, который выполнялся на тредмиле производства CardioControl (Нидерланды) по протоколу Брюса. Оценивались объем выполненной работы, максимальная достигнутая ЧСС, АД на высоте нагрузки, а также из-

менения на электрокардиограмме в 12 стандартных отведениях. Проба на ишемию считалась положительной при возникновении горизонтальной депрессии сегмента ST глубиной не менее 1 мм на расстоянии не менее 8 мм от точки J. При возникновении дискомфорта в области сердца без динамики на ЭКГ, появлении депрессии ST глубиной менее 1 мм или появлении частой желудочковой экстрасистолы проба считалась сомнительной.

Для определения функционального класса по NYHA нами был использован тест шестиминутной ходьбы, что в большей степени отражает возможности адаптивных резервов сердечно - сосудистой системы пациента при допустимой физической нагрузке и соответствие стадии ХСН [5] (Таблицы 2.5 и 2.6).

Таблица 2.5 – Критерии определения функционального класса ХСН по NYHA с использованием теста шестиминутной ходьбы

Функциональный класс ХСН по NYHA	Пройденное расстояние (метры)
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

Таблица 2.6 – Соответствие стадии хронической сердечной недостаточности и функционального класса по шкале NYHA

Стадия ХСН	Функциональный класс пациента по шкале NYHA
I	II ФК, на фоне правильной терапии I ФК
IIА	III ФК
IIБ	IV ФК
III	IV ФК

Электрокардиографическое исследование и Холтеровское мониторирование.

Всем пациентам проводилось динамическое электрокардиографическое исследование на отечественном трехканальном электрокардиографе – ЭКЗТ-12-01 в 12 стандартных отведениях. Оценивались основные параметры, отражающие состояние сердечно - сосудистой системы: ЧСС в покое, ритм сердца, амплитуду зубцов R, интервалы PQ, QRS, QT, нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса [54].

Холтеровское мониторирование выполнялось на аппаратуре отечественной фирмы "Кардиотехника" марки "Валента". В ходе исследования оценивалась проводимость, наличие нарушений ритма сердца и эпизодов ишемии миокарда. Критерием ишемии миокарда при суточном мониторировании ЭКГ являлась депрессия сегмента ST более 2 мм при ее длительности не менее 1 минуты.

Инвазивная коронарография.

С учетом высокого риска сердечно - сосудистых осложнений, причин поступления в стационар – для точной верификации диагноза хронической ИБС, стратификации риска осложнений и дальнейшей тактики лечения всем обследованным больным в плановом порядке проводилась контрастная ангиография коронарных артерий. Процедура выполнялась по стандартной методике, атеросклеротическое поражение коронарных артерий стратифицировалось от однососудистого до трехсосудистого.

Эхокардиоскопическое исследование.

ЭхоКС пациентам из обеих групп исследования проводилось на эхокардиографе Vivid7 Dimension/Vivid 7 PRO версия 6.0х, (Германия) по методике двухмерной эхокардиографии с использованием М- и В-режимов, а также с использованием импульсно-волнового доплеровского и непрерывно-волнового доплеровского режимов.

Систолическая функция миокарда ЛЖ оценивалась при помощи доплеровского эхокардиографического индекса Tei . В основу индекса заложено отношение суммы значений показателей времени изоволюметрической констрикции ЛЖ и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ к времени систолического изгнания через аортальный клапан:

$$IndexTei = (IVCT + IVRT) / ET,$$

где $IndexTei$ – доплеровский эхокардиографический индекс Tei ;
 $IVCT$ – время изоволюметрической констрикции левого желудочка;
 $IVRT$ – время изоволюметрического расслабления левого желудочка;
 ET – время систолического изгнания через аортальный клапан.

Согласно критериям Anderson и соавторов [82, 219] существует градация нарушений систолической функции (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Оценка систолической функции желудочков

Функция желудочка	Index Tei
Нормальная	< 0,4
Незначительно снижена	0,4-0,5
Умеренно снижена	0,5-0,9
Значительно снижена	> 1,0

в абсолютных числах

По общепринятой методике ЭхоКС, проведенной в М - и В-режимах были определены основные показатели линейных размеров ЛЖ и ЛП [41, 69, 209].

Оценивали следующие показатели:

- конечно-систолический размер полости ЛЖ (КСР), норма показателя – 3,1-4,3 см, измерение в конце систолы ЛЖ;
- конечно - диастолический размер полости ЛЖ (КДР), норма показателя – 4,6-5,7 см, измерение в конце диастолы предсердий;
- толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС), норма показателя – 0,6-1,1 см, измерение в диастолу ЛЖ;
- толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ (ТМЖП), норма показателя – 0,6-1,0 см, измерение в диастолу ЛЖ.

На основании морфометрических показателей производили вычисление следующих параметров согласно стандартизованным математическим формулам:

- конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), норма показателя – 33-68 мл для мужчин, 18-65 мл для женщин:

$$КСО = (7 \times КСР^3) / (2,4 + КСР) \text{ мл};$$

где *КСО* – конечно-систолический объем левого желудочка;
КСР – конечно-систолический размер полости левого желудочка.

- конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), норма показателя – 96 - 157 мл для мужчин, 59 - 138 мл для женщин:

$$КДО = (7 \times КДР^3) / (2,4 + КДР) \text{ мл};$$

где *КДО* – конечно-диастолический объем левого желудочка;
КДР – конечно-диастолический размер полости левого желудочка.

– фракция выброса ЛЖ для оценки глобальной сократительной функции ЛЖ (ФВ), норма показателя >55%:

$$\text{ФВ} = ((\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}) \times 100\%;$$

где **ФВ** – фракция выброса левого желудочка;
КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка;
КСО – конечно-систолический объем левого желудочка.

Во внимание принималась градация степени нарушения систолической функции, основанная на изменении фракции выброса (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Оценка систолической функции желудочков

Функция желудочка	Значение фракции выброса (%)
Нормальная	> 50
Умеренно снижена	35-45
Значительно снижена	35-25

– ММЛЖ рассчитывалась по объемкоррегированной формуле L. Teichgolz в модификации Ю.Н. Беленкова [5, 178] (для мужчин средняя ММЛЖ 135 г, верхняя граница 183 г; для женщин средняя ММЛЖ 95 г, верхняя граница 141 г):

$$\text{ММ} = 1,05 \times [(7 \times (\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 / (2,4 + \text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ}) - \text{КДО}], \text{ г};$$

где **ММ** – масса миокарда левого желудочка;
КДР – конечно-диастолический размер полости левого желудочка;
МЖП – межжелудочковая перегородка;
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;
КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка.

– индекс ММЛЖ рассчитывался с учетом веса и роста пациента для статистической достоверности:

$$\text{ИММ} = \text{ММ} / S, \text{ г/м}^2,$$

где **ИММ** – индекс массы миокарда левого желудочка;
ММ – масса миокарда левого желудочка;
S – площадь поверхности тела.

– индекс объем-масса (ИОМ), который использовался для более полной оценки типа гипертрофии и диастолической функции левого желудочка, определялся по формуле:

$$\text{ИОМ} = \text{КДО} / \text{ММ} \text{ мл/г},$$

где **ИОМ** – индекс объем-масса миокарда левого желудочка;
КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка;
ММ – масса миокарда левого желудочка.

– предсердно-желудочковое отношение (ПЖО). Это отношение максимального размера ЛП к максимальному размеру ЛЖ:

$$ПЖО = РЛП / КДР,$$

где *ПЖО* – предсердно-желудочковое отношение;
РЛП – размер левого предсердия;
КДР – конечно-диастолический размер полости левого желудочка.

Совокупный количественный и качественный анализ приведенных выше показателей использовался для оценки процессов РМ ЛЖ с последующим выделением геометрических типов.

Совокупность всех структурно-функциональных изменений миокарда как адаптивного (физиологического), так и дезадаптивного (патологического) характера на протяжении всего периода влияния различных факторов называется РМ. По данным различных авторов количественные измерения линейных размеров камер сердца в процессе ЭхоКС позволяют выделить типовые геометрические модели миокарда ЛЖ [11, 109].

Очевидно, что определение типа РМ ЛЖ при различных клинических вариантах хронической ИБС чрезвычайно важно для оценки не только непосредственно функции рабочего миокарда ЛЖ, но и адаптивных и компенсаторных ресурсов сердечно-сосудистой системы в целом.

Отдельно различают типы РМ ЛЖ при наличии признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) и при отсутствии ГЛЖ [20, 40]. Критериями ГЛЖ по данным ЭхоКС принято считать увеличение значения ММЛЖ, вычисленной по методу Penn, нормированной по полу:

– для женщин: ММЛЖ >187 г, если ММЛЖ индексируется по площади поверхности тела и ММЛЖ >110 г/м²;

– для мужчин: ММЛЖ >260 г, если ММЛЖ индексируется по площади поверхности тела и ММЛЖ >134 г/м².

При выявлении у пациентов ГЛЖ на основании рекомендаций A.Ganau и соавторов различают:

– концентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ (КГЛЖ);

– эксцентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ (ЭГЛЖ).

В основу разделения положен критерий относительной толщины стенок миокарда ЛЖ (ОТСЛЖ). ОТСЛЖ определяется по формуле:

$$\text{ОТСЛЖ} = (\text{ТМЖПди} + \text{ТЗСЛЖди}) / \text{КДР},$$

где *ОТСЛЖ* – относительная толщина стенок миокарда левого желудочка;
ТМЖПди – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;
ТЗСЛЖди – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу;
КДР – конечно-диастолический размер полости левого желудочка.

Если значение ОТСЛЖ >0,45, то данные изменения миокарда расценивались как концентрический тип ГЛЖ, при котором толщина стенок ЛЖ значительно превышает его максимальный диаметр в диастолу;

Если значение ОТСЛЖ <0,45, то данные изменения миокарда расценивались как эксцентрический тип ГЛЖ, при котором диаметр ЛЖ в диастолу значительно больше толщины стенок ЛЖ.

В соответствии с рекомендациями D.Savage у пациентов с эксцентрической ГЛЖ отдельно различают дилатацию ЛЖ на основании величины КДР ЛЖ:

- у женщин при КДР >5,3 см, если КДР индексируется на площадь поверхности тела и КДР >3,2 см/м²;
- у мужчин при КДР > 5,9 см, если КДР индексируется на площадь поверхности тела и КДР > 3,1 см/м².

При отсутствии выявленных признаков ГЛЖ в соответствии с рекомендациями P.Verdecchia и соавт. выделяются следующие геометрические модели РМ:

- нормальная геометрия левого желудочка (НГЛЖ) (значения относительной толщины межжелудочковой перегородки (ОТМЖП) и относительной толщины задней стенки левого желудочка (ОТЗСЛЖ) составляют <0,45) – I тип ремоделирования;
- концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРМЛЖ) (значения ОТМЖП и ОТЗСЛЖ составляют >0,45) – II тип ремоделирования;
- изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (ИГМЖП) (ОТМЖП >0,45, ОТЗСЛЖ <0,45) – III тип ремоделирования;

– изолированная гипертрофия задней стенки левого желудочка (ОТМЖП <0,45, ОТЗСЛЖ >0,45) – IV тип ремоделирования;

Величина ОТМЖП определялась по формуле:

$$\mathbf{ОТМЖП} = (2 \times \mathbf{ТМЖП}) / \mathbf{КДР},$$

где *ОТМЖП* – относительная толщина межжелудочковой перегородки;
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки;
КДР – конечно-диастолический размер полости левого желудочка.

Величина ОТЗСЛЖ определялась по формуле:

$$\mathbf{ОТЗСЛЖ} = (2 \times \mathbf{ТЗСЛЖ}) / \mathbf{КДР},$$

где *ОТЗСЛЖ* – относительная толщина задней стенки левого желудочка;
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка;
КДР – конечно-диастолический размер полости левого желудочка.

Лабораторные исследования

Целью лабораторных исследований было определить необходимые критерии для исключения пациентов из проводимого исследования. Лабораторные тесты были направлены на выявление ряда клинических состояний, сопутствующей патологии органов и систем, которые могли ухудшать течение хронической ИБС и ХСН в целом, а также быть причиной декомпенсации ХСН в настоящее время при поступлении в стационар. Дислипидемия устанавливалась на основании рекомендаций РКО 2017 и ESC 2019 по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [64, 183]. Все лабораторные тесты выполнялись и интерпретировались соответствии с национальными стандартами по клинической лабораторной диагностике.

Перечень лабораторных тестов включал в себя:

– общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и подсчетом ретикулоцитов;

– общий клинический анализ мочи;

– определение микроальбуминурии;

Биохимические исследования:

– определение фракций билирубина, трансаминаз, сывороточного креатинина, мочевины и мочевой кислоты;

- определение общего холестерина и липидного спектра (триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП);
- определение уровня гликемии, гликированного гемоглобина HbA1C (для исключения лиц, страдающих сахарным диабетом);
- биологические маркеры некроза миокарда (креатинфосфокиназа МВ - фракция, количественное определение тропонина I);
- определение коагулограммы (протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген);
- С-реактивный белок;
- электролиты плазмы крови (Na, K, Cl);
- определение тироксина и трийодтиронина (для исключения лиц с нарушением функции щитовидной железы);
- определение мозгового натрийуретического пептида BNP/proBNP.

Специальное лабораторное исследование

Уровень ММП1 и ТИМП1 в сыворотке крови пациентов и здоровых добровольцев определялся при помощи метода ИФА. Данный метод основан на использовании антител или антигенов меченых ферментами, что позволяет по ферментативной активности регистрировать процесс образования комплекса антиген-антитело. Забор крови у больных производили из локтевой вены в количестве 10 мл. Кровь забирали в вакуумные пробирки с разделительным гелем (производство BD), согласно требованиям преаналитического этапа исследования спустя 20 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Сыворотку крови аликвотировали и замораживали в эппендорфе при температуре минус 20° Цельсия. Исследование сывороток проводили как в день получения, так и хранившихся в течение не более 3 месяцев при температуре не выше минус 20° С.

Методика определения уровня ММП1 и ТИМП1 в сыворотке крови

Для определения концентрации матриксной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в сыворотке крови использовали фирменные наборы реагентов, предназначенные для проведения ИФА в те-

стах *in vitro* – BMS2012 Bender Medsystems и BMS2018 Bender Medsystems соответственно. Определение концентрации ММП1 и ТИМП1 проводили согласно инструкции, поставляемой с набором. Измерения выполняли с помощью универсального иммунохимического анализатора «Флюорофот», разработанного в ООО СКБ «Пробанаучприбор» на базе клинико-диагностической лаборатории НИИ по изучению лепры.

2.3 Методы статистической обработки

По результатам исследования с использованием электронных таблиц MS Excel пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 (©Microsoft Corp., 2016) была создана электронная база данных. С помощью функций этой программы проводилась группировка материала, формирование выборок, создание сводных таблиц. Для расчета статистических показателей использовался пакет программ статистической обработки STATISTICA 8.0 (©StatSoft Inc., 1984-2008).

Статистическая обработка материала проводилась на основе принципов доказательной медицины [81]. Определение вида распределения (нормальное / ненормальное) для количественных признаков осуществлялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае соответствия признака нормальному распределению для анализа и сравнения полученных данных использовались методы вариационной статистики. С помощью функций программы STATISTICA рассчитывались средние значения количественных данных, их ошибки, доверительные интервалы, показатели вариации (варианта и стандартное отклонение), критерии значимости различий (t-критерий Стьюдента, критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни) [39, 63]. При нормальном распределении количественных признаков данные представлялись в виде: средняя величина \pm стандартная ошибка ($M \pm m$).

При ненормальном распределении результаты представлялись в виде значений медианы, моды, 25 и 75-го перцентилей (межквартильный размах).

Расчет относительных величин показателей для качественных признаков проводился автоматически в процедуре создания сводных таблиц программы

MS Excel 2016. Проверка значимости различий относительных величин выполнялась с помощью непараметрического U-критерия оценки Манн-Уитни, критерия Хи-квадрат и с использованием вероятностного калькулятора программы STATISICA 8.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Если p был в пределах от 0,1 до 0,05, то результат рассматривался как тенденция.

Для разработки метода прогнозирования ФП у больных с хронической ИБС была использована методика Е.В. Гублера [17], представляющая собой патометрический алгоритм распознавания, основанный на теореме Байеса и последовательном анализе Вальда. Суть составления индивидуального прогноза развития ФП у больного хронической ИБС заключается в расчете значений прогностических коэффициентов (ПК) для каждого из выбранных диагностических признаков и факторов риска, с последующей оценкой величины их суммы по угрозометрической шкале. ПК рассчитываются для признаков и факторов, которые предрасполагают или определяют развитие ФП у больного на основании их патогенетически обоснованной связи с основным заболеванием (ИБС) – анамнестические данные, физикальные, лабораторные и инструментальные параметры.

Величина ПК вычислялась по информационному варианту формулы Байеса. В данной формуле используются, умноженные на 5 десятичные логарифмы отношения шансов вероятности какого-либо события при наличии определенного признака в двух сравниваемых группах. Группы различаются между собой по наличию прогнозируемого состояния:

$$n(x_{ij}) = 5 \times \lg \frac{P(x_{ij}/A_2)}{P(x_{ij}/A_1)}$$

где $n(x_{ij})$ – величина прогностического коэффициента при наличии признака x_{ij}
 $P(x_{ij}/A_2)$ – вероятность события А при наличии признака x_{ij} в группе 2
 $P(x_{ij}/A_1)$ – вероятность события А при наличии признака x_{ij} в группе 1

Далее по методике Е.В. Гублера все вычисленные ПК, выраженные в баллах, объединялись в прогностическую таблицу. Принцип работы прогностической таблицы основан на использовании непрямой последовательной процедуры распознавания Вальда и заключается в суммировании ПК и последующей оценке

результата по 30 балльной шкале (от -15 до +15). При положительном значении суммы ПК (от 0 до +15) вероятность прогнозируемого события находится в пределах 50-99,9%. При получении суммы в +6,39 пат и более вероятность достигает 95%, что позволяет говорить о высокой значимости прогноза. В случае если сумма коэффициентов принимает отрицательное значение (от 0 до -15) предполагается, что вероятность будет менее 50%, т.е. низкая. При сумме ПК -6,39 пат вероятность наступления прогнозируемого события составит всего 5%, или иначе говоря с вероятностью 95% отрицается.

Соотношение вероятности развития ФП у больного с хронической ИБС и величины суммы ПК на угрозомерической шкале представлено на рисунке 2.2.

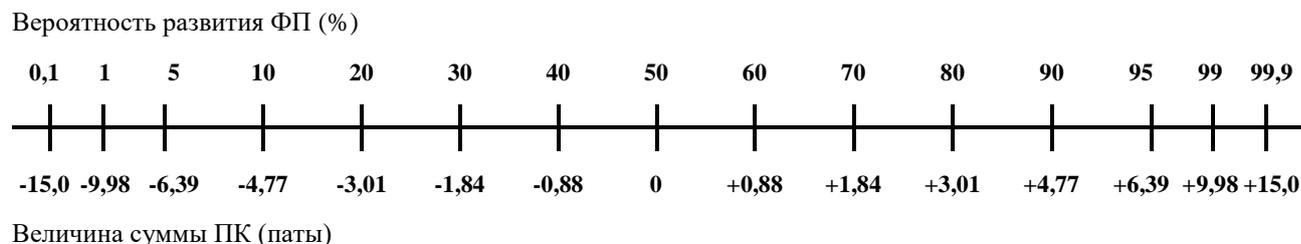


Рисунок 2.2 – Угрозомерическая шкала

Градации одного и того же фактора могут иметь как результирующий эффект для развития ФП (значение ПК положительное), так и протекторный эффект по отношению к возможному развитию ФП (значение ПК отрицательное).

Дополнительно определялась информативность градаций каждого признака, включенного в прогностическую таблицу. Информативность характеризует долю определенности, которую вносит каждый признак или симптом в решение диагностической задачи и рассчитывалась по формуле дивергенции статистических распределений Кульбака:

$$R(x_{ij}) = 0.5 \times [P(x_{ij}/A_2) - P(x_{ij}/A_1)] \times n(x_{ij})$$

где $R(x_{ij})$ – величина информативности признака x_{ij}
 $n(x_{ij})$ – величина прогностического коэффициента при наличии признака x_{ij}
 $P(x_{ij}/A_2)$ – вероятность события A при наличии признака x_{ij} в группе 2
 $P(x_{ij}/A_1)$ – вероятность события A при наличии признака x_{ij} в группе 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА3.1 Оценка тяжести состояния больных с ишемической болезнью сердца по
данным клинических наблюдений и лабораторных исследований

В соответствии с дизайном исследования была проведена сравнительная оценка тяжести состояния больных исследуемых групп, страдающих хронической ИБС. Первоначальная оценка состояния проводилась на основе критериев, используемых для постановки диагноза ИБС – анализировались жалобы больных, данные клинических наблюдений, результаты лабораторных биохимических исследований. Сравнительная оценка данных проводилась между I и II группами и между III и IV группами, т.е. у больных, различающихся по признаку наличия или отсутствия ФП.

В таблице 3.1 представлены результаты анализа жалоб, предъявляемых больными при обследовании и наблюдении в кардиологическом стационаре. Частота жалоб анализировались в соответствии с распределением пациентов по группам исследования, исходя из нозологических форм, определяющих клинические варианты хронической ИБС, и с учетом численности каждой группы.

Таблица 3.1 – Частота жалоб у больных с хронической ИБС при осмотре в стационаре

Жалобы	в абсолютных числах и процентах							
	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=22)		IV группа (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вынужденное положение в постели	16	80,0	19	90,5	8	36,4	11	64,7
Ночные приступы удушья, кашель в положении лежа	6	30,0	9	42,9	0	0,0*	7	41,2*
Увеличение веса за неделю	4	20,0	8	38,1	2	9,1	6	35,3
Перебои в работе сердца	10	50,0*	19	90,5*	11	50,0	15	88,2

Продолжение таблицы 3.1

Жалобы	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=22)		IV группа (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частое сердцебиение	18	90,0	20	95,2	20	90,9	15	88,2
Утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке	20	100,0	21	100,0	22	100,0	15	88,2
Боли за грудиной при физической нагрузке	19	95,0	14	66,7	22	100,0*	8	47,1*
Отеки нижних конечностей	13	65,0	20	95,2	11	50,0	10	58,8
Боли и чувство тяжести в области правого подреберья	16	80,0	21	100,0	10	45,5	13	76,5
Одышка при физической нагрузке	18	90,0	21	100,0	22	100,0	16	94,1
* – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении показателей в группах I-II и III-IV с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса								

Анализ полученных данных не позволяет говорить о существенном преобладании числа жалоб у пациентов какой-либо одной группы. Больные с ФП чаще жаловались на перебои в работе сердца, но статистическая значимость различий отмечалась только между I и II группами. Значимых различий в частоте появления других жалоб у пациентов исследуемых групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Вместе с тем следует отметить некоторую противоречивость полученных результатов. Так в группе больных, перенесших ИМ и не имеющих осложнений (III группа), чаще, чем у больных с ДКМП и ФП, отмечались жалобы на утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, боли за грудиной и одышку (таблица 3.1). Такую парадоксальность можно объяснить субъективным характером жалоб, что в значительной степени снижает их значение для оценки состояния пациента, прогнозирования осложнений и возможных исходов.

Также была проведена оценка частоты встречаемости в исследуемых группах клинических симптомов, характеризующих тяжесть состояния больных с хронической ИБС. Результаты анализа показали, что данная симптоматика несколько чаще отмечалась у больных с ФП, однако по большинству симптомов различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Можно считать, что использование только клинических данных не дает возможности объективно оценить степень тяжести состояния больных с различными формами ИБС. Отсутствие различий в частоте проявления клинических симптомов не позволяет однозначно говорить о

том, что у больных какой-либо группы исследования тяжесть ИБС была более выражена, чем в других группах. При этом отсутствие различий в клинической симптоматике в большей степени было характерно для больных I и II групп, т.е. в ситуации, когда клиническая картина заболевания определялась в основном наличием ДКМП, от которой и зависела тяжесть состояния пациента (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Частота проявления клинических симптомов у больных с хронической ИБС при осмотре в стационаре

Клинические симптомы	в абсолютных числах и процентах							
	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=22)		IV группа (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отеки	13	65,0	20	95,2	10	45,5	10	58,8
Набухание шейных вен	6	30,0	14	66,7	0	0,0*	6	35,3*
Влажные хрипы	8	40,0*	17	81,0*	3	13,6	7	41,2
Расширение границ сердца	18	90,0	20	95,2	13	59,1	10	58,8
Наличие ритма галопа	5	25,0*	13	61,9*	0	0,0*	5	29,4*
Увеличение размеров печени	16	80,0	21	100,0	10	45,5	13	76,5
Наличие признаков застоя	8	40,0	15	71,4	2	9,1*	8	47,1*
Кардиомегалия	16	80,0	20	95,2	1	4,5	4	23,5
* – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении показателей в группах I-II и III-IV с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса								

На основе данных физикального обследования нами была проведена оценка степени выраженности проявлений ХСН у больных по балльной шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Результаты анализа с определением функционального класса ХСН представлены в таблице 3.3. Сравнение балльной оценки ШОКС проводилось между группами, различающимися по признаку наличия или отсутствия у больных ФП. Учитывая тот факт, что большинство больных во II группе поступали в стационар по причине самовольного пропуска приема препаратов, они не были исключены из исследования, так как тяжесть ХСН соответствовала II Б стадии. В III группе больных, напротив, приверженность медикаментозному лечению была максимальная, однако, тяжесть их состояния также соответствовала ХСН IIА и IIБ стадиям.

Как видно из Таблицы 3.3, у больных с наличием ФП из II и IV групп ФК ХСН по ШОКС оказался выше, чем по NYHA, где больные с IV ФК были исключены из исследования. Этот факт лишь подчеркивает, что стратификация ХСН

по ШОКС наиболее точно отражает степень тяжести, компенсации ХСН при проводимой лекарственной терапии.

Таблица 3.3 – Балльная оценка по ШОКС больных исследуемых групп с определением функционального класса ХСН

Исследуемая группа	Значение показателя	
	Средняя сумма баллов ШОКС	ФК по ШОКС
I группа	6,70±0,93	III
II группа	9,71±0,69	IV
III группа	3,73±0,46	II
IV группа	6,65±0,97	III
Значимость различий	p1-2=0,00651; p3-4=0,00467	
<i>Примечания: p1-2 – значимость различий, оцененная по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя суммы баллов в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ+ДКМП+ФП; p3-4 – значимость различий, оцененная по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя суммы баллов в группе больных с ППИМ с группой больных с ППИМ+ФП.</i>		

В ходе обследования больных было проведено изучение биохимических показателей крови, имеющих наиболее важное значение для характеристики состояния пациентов с ИБС и нарушениями ритма. Анализировались показатели липидного спектра и электролитов, т.е. факторов, изменение уровня которых способно негативно модифицировать течение ИБС и ХСН (Таблица 3.4). Учитывая, что распределение этих показателей крови в исследуемых группах не являлось нормальным, для их характеристики помимо величины средней и ее ошибки представлены также значения медианы, стандартного отклонения и квартильное распределение.

Таблица 3.4 – Биохимические показатели крови больных исследуемых групп

Исследуемая группа	M	m	Me	σ	Min	25 qrt	75 qrt	Max
	Общий холестерин, ммоль/л							
I группа	5,12	0,16	5,20	0,71	3,80	4,70	5,40	6,50
II группа	4,92	0,22	4,60	1,00	4,00	4,30	5,00	8,20
III группа	4,78	0,13	4,65	0,59	3,90	4,30	5,20	6,50
IV группа	4,76	0,16	4,80	0,66	3,70	4,30	5,10	6,45
	Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л							
I группа	3,06	0,15	3,17	0,70	1,93	2,43	3,58	4,30
II группа	2,98	0,15	2,77	0,70	2,10	2,60	3,16	4,60
III группа	2,75	0,10	2,77	0,48	2,06	2,30	3,20	3,90
IV группа	2,69	0,14	2,80	0,56	1,66	2,30	3,14	3,70

Продолжение таблицы 3.4

Исследуемая группа	M	m	Me	σ	Min	25 qrt	75 qrt	Max
	Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л							
I группа	1,28	0,06	1,40	0,28	0,61	1,15	1,49	1,60
II группа	1,34	0,05	1,30	0,24	0,90	1,20	1,48	1,90
III группа	1,30	0,07	1,45	0,32	0,70	1,10	1,54	1,90
IV группа	1,25	0,04	1,20	0,18	0,90	1,10	1,40	1,57
Na ⁺ , мэкв/л								
I группа	143,3*	0,20	143	3,60	137	141	145	153
II группа	141,7*	0,27	141	3,10	135	140	143	148
III группа	142,2	0,26	142	2,61	138	140	144	150
IV группа	142,7	0,18	142	3,20	138	140	144	149
K ⁺ , мэкв/л								
I группа	4,41*	0,05	4,50	0,21	4,00	4,35	4,50	4,80
II группа	4,24*	0,06	4,40	0,28	4,00	4,20	4,50	4,90
III группа	4,46*	0,04	4,45	0,21	4,00	4,30	4,50	4,90
IV группа	4,31*	0,06	4,30	0,24	4,00	4,20	4,50	4,70

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по критерию Манна–Уитни при сравнении показателей в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ+ДКМП+ФП, а также в группе больных с ППИМ с группой больных с ППИМ+ФП.

Изученные биохимические показатели не отличались друг от друга в исследуемых группах. Исключение составили показатели электролитов, по которым были получены значимые различия при сравнении больных с ФП со смежными группами, где ФП отсутствовала. Наличие значимых различий по уровням K⁺ и Na⁺ у больных с ФП и без неё дает основание для использования этих показателей при разработке прогностической модели развития данной патологии.

Также нами были проанализированы базовые биохимические маркеры, отражающие процессы некролиза миокарда при хронической ИБС (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Основные маркеры некролиза миокарда у больных исследуемых групп

Исследуемая группа	M	m	Me	σ	Min	25 qrt	75 qrt	Max
	КФК-МВ, Ед/л							
I группа	29,1	1,56	27,85	6,98	17,6	18,5	31,0	41
II группа	26,04	1,03	26,4	4,71	18	23,0	30,0	36
III группа	22,9	0,8	21,0	3,75	18	20,0	25,3	30
IV группа	24,15	1,16	22,0	4,78	19	20,0	28,7	33
ЛДГ 1,2, МЕ/л								
I группа	93,5	1,0	92,5	4,48	85	90,5	96,5	101
II группа	97,43	1,46	95,0	6,7	89	92	102	111
III группа	143,32	3,8	147	17,82	100	135	158	170
IV группа	150,76	3,85	155	15,86	120	145	160	175

Продолжение таблицы 3.5

Исследуемая группа	M	m	Me	σ	Min	25 qrt	75 qrt	Max
	Тропонин I, нг/мл							
I группа	0,193	0,005	0,185	0,023	0,16	0,178	0,2	0,25
II группа	0,192	0,007	0,19	0,034	0,14	0,17	0,2	0,26
III группа	0,128	0,005	0,125	0,021	0,1	0,11	0,15	0,16
IV группа	0,121	0,003	0,12	0,012	0,1	0,11	0,13	0,14
	СРП-hs, мг/л							
I группа	1,49	0,16	1,05	0,7	1,0	1,0	1,82	3,26
II группа	1,75	0,18	1,35	0,81	1,0	1,0	2,27	3,2
III группа	1,35	0,11	1,03	0,5	1,0	1,0	1,68	2,37
IV группа	1,5	0,14	1,76	0,59	1,0	1,0	2,0	2,26

Как видно из приведенных данных больные с ДКМП из I и II групп имели более высокую активность КФК-МВ и сниженную активность ЛДГ1,2, что несомненно указывает на измененный метаболизм миокарда. Одновременно с этим больные с ФП из II группы не имели статистически достоверных различий при сравнении с больными без ФП из I и III групп. Показатели СРП-hs и тропонина I, хоть и незначительно превышали нормативные значения во всех обследованных группах, но статистически значимых различий при сравнении групп между собой получено не было. Следовательно, у больных в условиях хронической ИБС, даже при наличии сформировавшейся ДКМП, использование в прогностических целях традиционных маркеров некробиоза миокарда может быть не эффективно.

Учитывая, что одной из задач нашего исследования являлась разработка способа прогнозирования развития ФП у больных с ИБС, нас интересовал вопрос возможности использования для этого в качестве факторных признаков анамнестических данных и показателей объективного статуса. С этой целью была проанализирована частота встречаемости данных анамнеза и объективного статуса, касающихся основного заболевания, у больных с ФП и без неё (Таблица 3.6).

Проведенный анализ показал, что некоторая часть изученных признаков не имела значимых различий при сравнении больных с ФП и без нее, следовательно, прогностическую ценность этих факторов для построения модели прогнозирования ФП можно считать несущественной. В то же время такие признаки, как длительность заболевания ИБС, длительность ХСН, ПБ-III степень тяжести ХСН, 3-

4 функциональный класс ХСН статистически значимо преобладали у больных с ФП и, следовательно, эти признаки могут быть использованы для разработки прогностической модели развития ФП.

Таблица 3.6 – Частота встречаемости данных анамнеза и объективного статуса у больных с фибрилляцией предсердий и без нее

Признак	в абсолютных числах			
	Наличие ФП (n=38)	Отсутствие ФП (n=42)	χ^2	p
Мужской пол	15	11	1,06	0,3041
Женский пол	23	31	1,06	0,3041
Возраст до 50 лет	3	4	0,02	0,8897
Курение (в анамнезе)	14	20	0,56	0,4549
Употребление алкоголя (в анамнезе)	13	15	0,01	0,9252
Сахарный диабет (в анамнезе)	11	7	1,09	0,2968
Заболевания легких (в анамнезе)	9	5	1,19	0,2757
Заболевания почек (в анамнезе)	13	14	0,01	0,9448
Заболевания ЖКТ (в анамнезе)	3	10	2,64	0,1045
Наличие АГ	33	37	0,02	0,8855
Наличие одышки	37	37	1,32	0,2512
Длительность хронической ИБС 1-8 лет	16	38	19,13	0,00001
Длительность хронической ИБС 9-18 лет	22	4	19,13	0,00001
Длительность ХСН в течение 1-3 лет	15	31	8,27	0,004
Длительность ХСН в течение 4-8 лет	23	11	8,27	0,004
ХСН I–IIА стадии	16	32	8,29	0,004
ХСН IIБ–III стадии	22	10	8,29	0,004
ИМТ в границах 20,4-31,4 кг/м ²	10	27	10,09	0,0015
ИМТ в границах 31,5-42,5 кг/м ²	16	13	0,65	0,4218
ИМТ в границах 42,6-57,3 кг/м ²	12	2	8,17	0,0043
Наличие ФК 1-2 по NYHA	8	22	7,07	0,0078
Наличие ФК 3-4 по NYHA	30	20	7,07	0,0078
Наличие ФК 1-2 по шкале ШОКС	13	32	12,63	0,0004
Наличие ФК 3-4 по шкале ШОКС	25	10	12,63	0,0004

Примечание: статистически значимыми признавались различия при p<0,05

Обобщая полученные результаты, можно сказать, что жалобы больных, данные анамнеза и объективного статуса, результаты стандартных биохимических исследований крови, в силу их определенной субъективности и ограниченной диагностической точности, не позволяют в полной мере оценить тяжесть состояния больных с хронической ИБС и дать однозначный ответ о возможности развития у них ФП. Для повышения объективности оценки тяжести состояния больных ИБС и разработки на этой основе модели прогнозирования развития

ФП, клинические наблюдения должны сопровождаться проведением дополнительных лабораторных и инструментальных исследований. Наиболее информативным методом инструментального обследования кардиологических больных, позволяющим дать объективную оценку степени нарушения функции миокарда, является эхокардиоскопия.

3.2 Оценка состояния миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца по данным эхокардиоскопического исследования

3.2.1 Оценка диастолической функции миокарда

Допплеровская ЭхоКС, проводимая в режиме импульсно-волнового и постоянно-волнового доплеровского сканирования позволила определить основные показатели, характеризующие трансмитральный кровоток в каждой из обследованных групп: пиковые значения скорости раннего V_e и позднего V_a диастолического наполнения ЛП и ЛЖ; значения соотношения пиковых скоростей E/A ; значения времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР), время замедления ранней диастолической релаксации ЛЖ (ВЗЕ), которые и позволили выделить типы нарушений диастолической функции миокарда. Нами были проанализированы значения основных показателей доплеровской ЭхоКС в обследованных группах (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Показатели доплеровской ЭхоКС в обследованных группах

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с хронической ИБС			
		I группа (n=20)	II группа (n=21)	III группа (n=22)	IV группа (n=17)
Максимальная скорость раннего диастолического наполнения					
$V_{e_{max}}$, м/с	1,00	1,00	1,20	0,80	0,90
$V_{e_{cp}}$, м/с	0,81±0,05	0,79±0,02	0,80±0,05	0,57±0,03	0,66±0,03
		<i>p1-2=0,061</i>		<i>p3-4=0,067</i>	
$V_{e_{min}}$, м/с	0,70	0,60	0,60	0,30	0,40
Максимальная скорость позднего диастолического наполнения					
$V_{a_{max}}$, м/с	0,70	0,90	0,90	1,00	0,90
$V_{a_{cp}}$, м/с	0,63±0,04	0,54±0,04	0,55±0,04	0,81±0,02	0,80±0,03
		<i>p1-2=0,071</i>		<i>p3-4=0,074</i>	
$V_{a_{min}}$, м/с	0,40	0,30	0,30	0,60	0,50

Продолжение таблицы 3.7

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с хронической ИБС			
		I группа (n=20)	II группа (n=21)	III группа (n=22)	IV группа (n=17)
Отношение пиковых скоростей диастолического наполнения					
E/A _{max}	2,00	3,30	3,00	1,20	1,60
E/A _{cp}	1,30±0,07	1,71±0,17	1,68±0,16	0,70±0,04	0,84±0,08
		<i>p</i> 1-2=0,689		<i>p</i> 3-4=0,0001	
E/A _{min}	1,00	0,75	0,66	0,40	0,50
Время изоволюметрической релаксации левого желудочка					
ВИР _{max} , мс	90,00	94,00	97,00	128,00	113,00
ВИР _{cp} , мс	80,00±1,03	77,32±2,29	76,95±2,03	116,64±1,83	90,76±1,12
		<i>p</i> 1-2=0,707		<i>p</i> 3-4=0,0001	
ВИР _{min} , мс	70,00	60,00	63,00	95,00	66,00
Время замедления ранней диастолической релаксации левого желудочка					
ВЗЕ _{max} , мс	220,00	181,00	175,00	236,00	227,00
ВЗЕ _{cp} , мс	190,00±1,15	150,25±3,81	149,90±4,42	222,30±1,71	199,75±1,31
		<i>p</i> 1-2=0,852		<i>p</i> 3-4=0,0001	
ВЗЕ _{min} , мс	170,00	123,00	119,00	210,00	168,00
<i>Примечания: p</i> 1-2 – значимость различий между группами больных с наличием ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП с использованием критерия Манна-Уитни; <i>p</i> 3-4 – значимость различий между группами больных с наличием ППИМ и ППИМ+ФП с использованием критерия Манна-Уитни.					

При анализе представленных данных было выявлено, что у больных с хронической ИБС из III и IV групп с наличием, соответственно, ППИМ и ППИМ+ФП отмечается значительное снижение значений всего диапазона скорости раннего диастолического наполнения V_e по сравнению с группой контроля и больными из I и II групп с наличием, соответственно, ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП. В III и IV группах средние значения скорости V_e составили $0,57±0,03$ и $0,66±0,03$ м/с, соответственно, против $0,81±0,05$ м/с в группе контроля и $0,79±0,02$ и $0,80±0,05$ м/с у больных из I и II группы с ДКМП. Между III и IV группами больных значения V_e статистически значимо не различались ($p=0,067$ с использованием критерия Манна-Уитни), но в сравнении с группой контроля и со смежными I и II группами были выявлены очень сильные статистические различия ($p<0,001$) во всех случаях сравнения.

Анализируя значения скорости позднего диастолического наполнения V_a , отмечен факт значительного прироста этого показателя в III и IV группе по сравнению с группой контроля. Так, например, средние значения скорости V_a в

группе больных с ППИМ и ППИМ+ФП составили $0,81\pm 0,03$ и $0,80\pm 0,02$ м/с, соответственно, против $0,63\pm 0,04$ м/с в группе контроля и $0,54\pm 0,04$ и $0,55\pm 0,03$ м/с у больных из I и II группы с ДКМП. При этом значения V_a статистически значимо не различались между III и IV группами ($p=0,074$), но в сравнении с группой контроля и со смежными I и II группами больных были выявлены сильные статистические различия ($p<0,001$ во всех случаях попарного сравнения).

Далее определялось соотношение E/A пиковых значений скоростей V_e и V_a для трансмитрального кровотока: в группе контроля этот показатель колебался от 1,0 до 2,0 (в среднем $1,30\pm 0,07$), что соответствовало значениям нормы, а в группе больных с ППИМ и ППИМ+ФП показатель E/A в среднем составил $0,70\pm 0,04$ и $0,84\pm 0,08$, соответственно, причем статистические различия между III и IV группами, как и с группой контроля и со смежными I и II группами больных оказались весьма существенными ($p<0,0001$) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Распределение показателя соотношения пиков скоростей E/A в обследованных группах

Группа больных	Значение показателя				
	$M\pm m$	25%	75%	Max	Min
I группа	$1,71\pm 0,17$	1,15	2,13	3,30	0,75
II группа	$1,68\pm 0,16$	1,30	1,80	3,00	0,66
III группа	$0,70\pm 0,04$	0,60	0,75	1,20	0,40
IV группа	$0,84\pm 0,08$	0,60	1,00	1,60	0,50
Контроль	$1,30\pm 0,07$	1,25	1,75	2,00	1,00
Значимость различий	$p=0,001$ $p_{5-1,2,3,4}<0,001$				

Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя E/A между всеми четырьмя группами больных с различными вариантами ИБС; $p_{5-1,2,3,4}$ – значимость различий, по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя E/A каждой из 4 групп больных с группой контроля.

Значимость различий показателей между группами больных оценивалась при помощи критерия множественного сравнения Краскела - Уоллиса, а различия по сравнению с группой здоровых лиц оценивалась отдельно для каждой группы больных по критерию Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

На рисунке 3.1 представлено соотношение средних значений отношения Е/А в исследуемых группах.

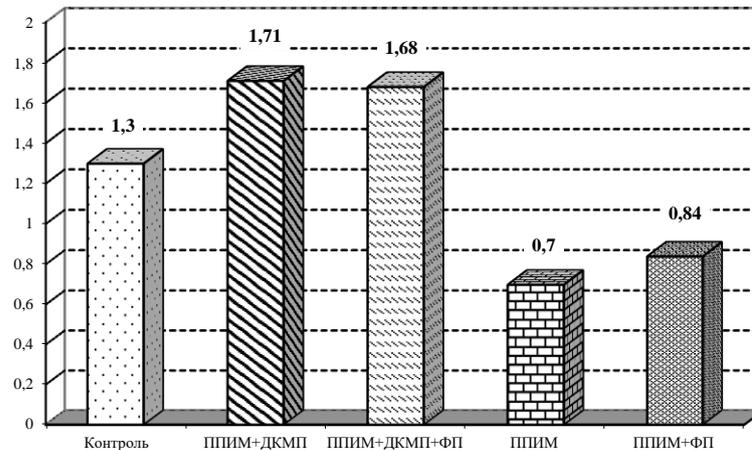


Рисунок 3.1 – Средние значения соотношения Е/А в обследованных группах

Для уточнения типа диастолической дисфункции, возможных причин и механизма ее возникновения, во внимания принимались также временные показатели для трансмитрального кровотока. Оценивалось ВИР, в течение которого миокард должен эффективно релаксировать для принятия необходимого объема крови (Таблица 3.9, Рисунок 3.2).

Таблица 3.9 – Распределение показателя времени изоволюметрической релаксации в обследованных группах (ВИР)

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	77,32±2,29	69,0	88,0	94,0	60,0
II группа	76,95±2,03	70,0	80,5	97,0	63,0
III группа	116,64±1,83	115,0	123,0	128,0	95,0
IV группа	90,76±1,12	84,0	98,0	113,0	66,0
Контроль	80,00±1,03	75,0	85,0	90,0	70,0
Значимость различий	p=0,001 p5-1,2,3,4<0,001				

Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя ВИР между всеми четырьмя группами больных с различными вариантами ИБС; p5-1,2,3,4 – значимость различий, по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ВИР каждой из 4 групп больных с группой контроля.

В группе контроля показатель колебался в пределах от 70 до 90 мс, в среднем составил 80,00±1,03 мс. В III и IV группах больных он составил в среднем: 116,64±1,83 мс в группе больных с наличием ППИМ и 90,76±1,12 мс в группе

ППИМ+ФП, причем максимально значение в этой группе составило 113,00 мс, статистические различия оказались существенными при сравнении показателей между III и IV группами, а также и при попарном сравнении с группой контроля и со смежными I и II группами больных.

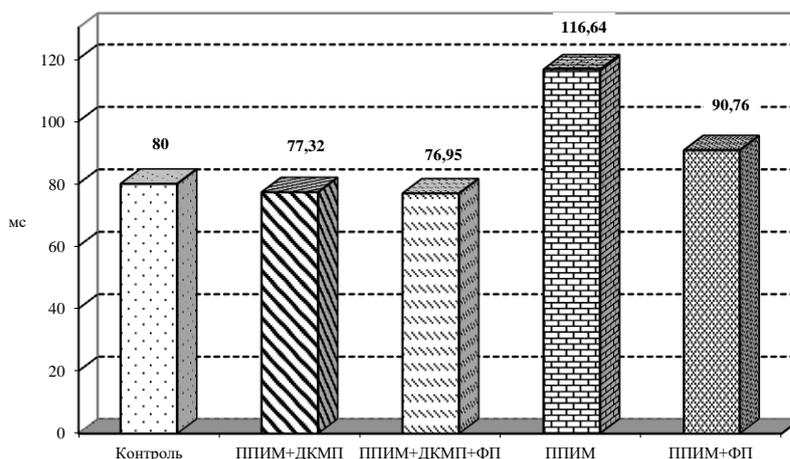


Рисунок 3.2 – Средние значения ВПР в обследованных группах

Учитывая значительное изменение показателей скорости раннего диастолического наполнения V_e у больных с ППИМ и ППИМ+ФП, в III и IV группе был подробно проанализирован связанный с объемным трансмитральным кровотоком показатель ВЗЕ – время за которое скорость V_e снижается с пикового значения до нуля (Таблица 3.10, Рисунок 3.3).

Таблица 3.10 – Распределение показателя времени замедления ранней диастолической релаксации левого желудочка (ВЗЕ)

Группа больных	Значение показателя				
	$M \pm m$	25%	75%	Max	Min
I группа	150,25±3,81	135,00	164,00	181,00	123,00
II группа	149,90±4,42	128,50	168,50	175,00	119,00
III группа	222,30±1,71	216,00	229,00	236,00	210,00
IV группа	199,75±1,31	188,00	209,50	227,00	168,00
Контроль	190,00±1,15	185,50	207,50	220,00	170,00
Значимость различий	$p=0,018$ $p_{5-1,2,3,4}<0,001$				

Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя ВЗЕ между всеми четырьмя группами больных с различными вариантами ИБС; $p_{5-1,2,3,4}$ – значимость различий, по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ВЗЕ каждой из 4 групп больных с группой контроля.

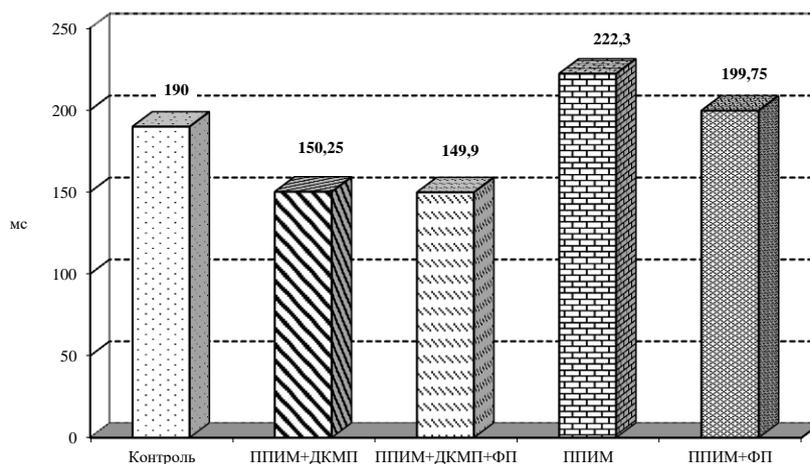


Рисунок 3.3 – Средние значения ВЗЕ в обследованных группах

Как видно из данных таблицы 3.10 и рисунка 3.3, в группе контроля этот показатель в среднем составил $190,00 \pm 1,15$ мс (значения колебались от 170,00 до 220,00 мс), но в III и IV группе больных ВЗЕ в среднем составило 222,30 и 199,75 мс, соответственно, диапазон колебаний значений составил от 168 до 236 мс, значимость различий между III и IV группами, смежными I и II группами, а также при сравнении с группой контроля оценивалась при помощи нескольких непараметрических критериев (Таблица 3.10) и оказалась достаточно существенной.

Известно, что скорость V_e раннего диастолического наполнения ЛЖ обратно пропорциональна ВЗЕ, а общее значение ВПР прямо пропорционально ВЗЕ. Поэтому патогенетическая связь этих показателей была оценена при помощи метода ранговой корреляции Спирмена. Как видно из рисунков 3.4 и 3.5 – в III и IV группах больных показатели V_e и ВЗЕ имеют обратную зависимость.

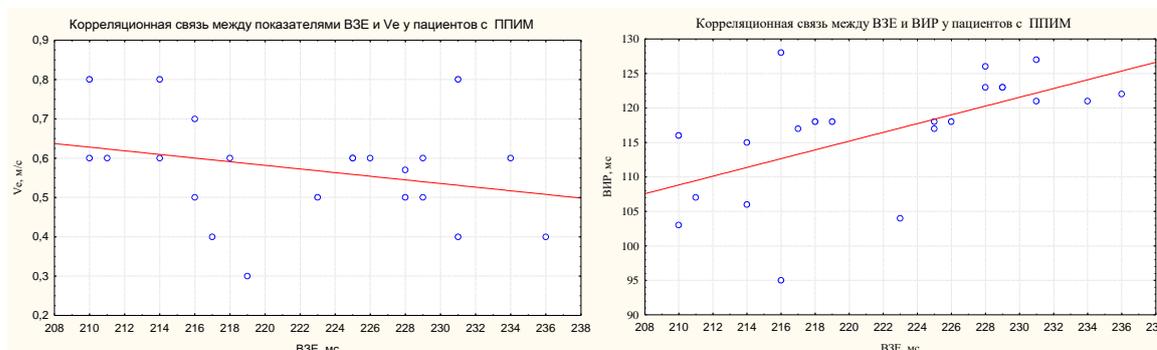


Рисунок 3.4 – Корреляция показателей ВЗЕ и V_e , ВЗЕ и ВПР у больных в III группе

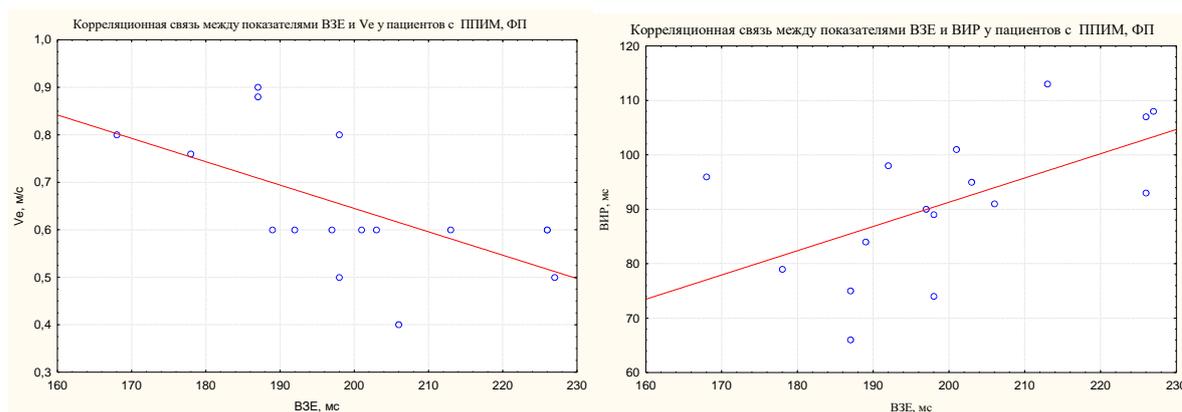


Рисунок 3.5 – Корреляция показателей ВЗЕ и ВИР; ВЗЕ и V_e у больных в IV группе.

У больных из III группы с ППИМ коэффициент корреляции составил $-0,34$, что говорит о слабой обратной связи этих показателей. В IV группе у больных с ППИМ+ФП этот коэффициент равен $-0,68$, что говорит о наличии обратной связи умеренной степени. Временные показатели ВЗЕ и ВИР имеют прямую зависимость в обеих группах, коэффициенты корреляции, соответственно, составили $+0,68$ у больных с ППИМ и $+0,61$ у больных с ППИМ+ФП, что свидетельствует о наличии прямой связи умеренной силы этих показателей.

Обобщая анализ всех рассмотренных выше показателей ЭхоКС больных III и IV групп, становится ясно, что у этих пациентов миокард ЛЖ не релаксируется достаточно эффективно, время диастолы увеличено по продолжительности, наполнение необходимым объемом крови происходит преимущественно за счет поздней диастолы, то есть систолы ЛП, о чем свидетельствует рост пика скорости V_a и замедления пика V_e . Такие изменения укладываются в ригидный тип диастолической дисфункции, как в III, так и в IV группе. Вероятно, у больных из этих двух групп механизмы нарушения эффективной релаксации миокарда ЛЖ связаны с компенсаторными процессами РМ.

В аналогичной последовательности был проведен анализ основных показателей ЭхоКС и в смежных I и II группах больных, у которых, соответственно, хроническая ИБС представлена клиническими вариантами с наличием ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП. Значения пиковой скорости ранней диастолы V_e в этих группах оказались близки к таковым из группы контроля:

0,79±0,02 м/с в I группе больных и 0,80±0,05 м/с во II группе больных, в группе контроля – 0,81±0,03 м/с. Причем показатели статистически значимо не различались, как при сравнении между I и II группой, так и при попарном сравнении их с группой контроля (Таблица 3.7).

Значения пиковой скорости позднего диастолического наполнения V_a в обеих группах демонстрировали значительное снижение относительно группы контроля: 0,54±0,04 и 0,55±0,04 м/с, соответственно, у больных из I группы с ДКМП и больных из II группы с ДКМП+ФП, против 0,63±0,04 м/с в группе контроля. Значимых различий также не было обнаружено при сравнении показателей между I и II группой, но при попарном сравнении с группой контроля – различия оказались существенными при $p < 0.001$ (Таблица 3.7).

Вычисленное соотношение пиковых скоростей E/A в обеих группах больных показало незначительное превышение относительно группы контроля, но укладывалось в 3 квартиль значения E/A группы контроля, причем значимость различий как для I, так и для II группы больных оказалась существенной при сравнении с остальными группами больных (Таблица 3.8).

При анализе показателей ВИР и ВЗЕ было обнаружено вполне предсказуемое их снижение в обеих группах относительно группы контроля. Укорочение ВИР составило в среднем 77,32±2,29 мс в I группе больных с ДКМП и, соответственно, 76,95±2,03 мс у больных из II группы с ДКМП+ФП против 80,00±1,03 мс в группе контроля. Сокращение показателя ВЗЕ составило в среднем 150,25±3,81 мс в I группе и 149,90±4,42 во II группе больных против 190,00±1,15 мс в группе контроля. Все временные показатели статистически значимо различались между собой на достаточно существенном уровне как при сравнении с другими группами больных и с группой контроля (Таблицы 3.9 и 3.10).

Степень взаимосвязи изменений показателей скорости кровотока в ранней диастоле V_e и временных показателей ВИР и ВЗЕ также оценивалась по методике ранговой корреляции Спирмена в обеих группах (Рисунки 3.6 и 3.7).

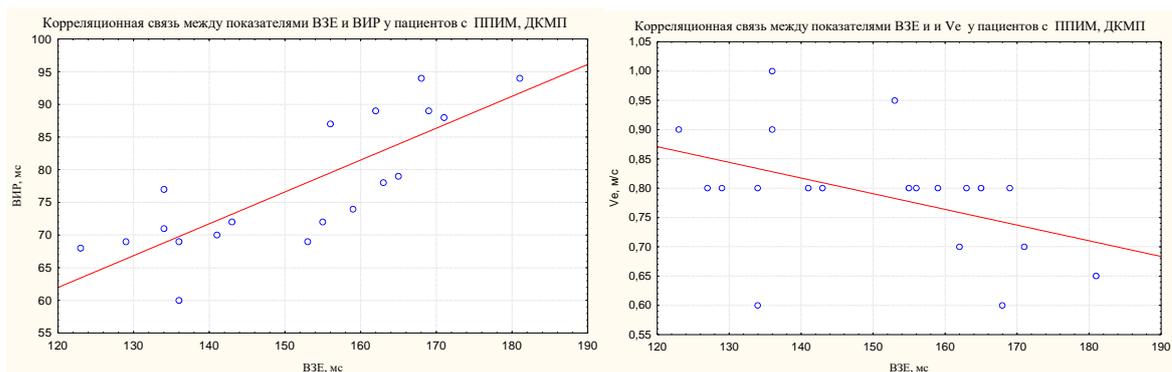


Рисунок 3.6 – Корреляция показателей ВЗЕ и ВПР; ВЗЕ и V_e у больных в I группе

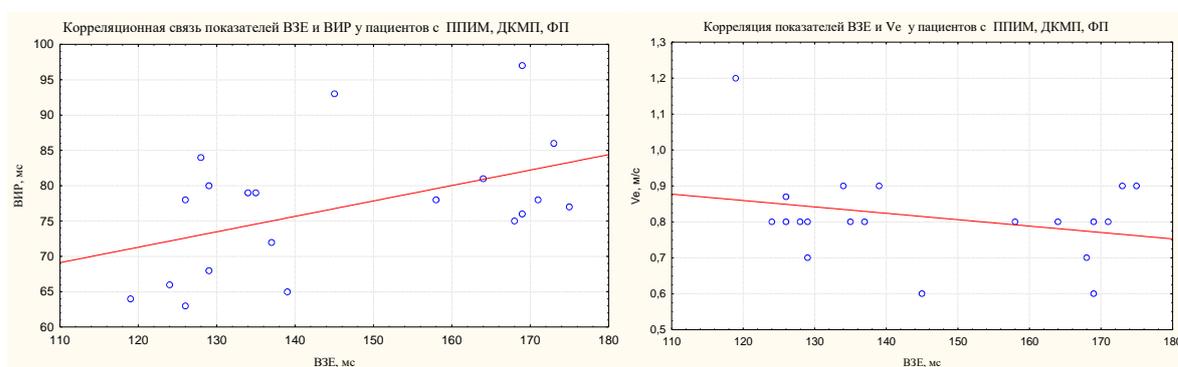


Рисунок 3.7 – Корреляция показателей ВЗЕ и ВПР; ВЗЕ и V_e у больных во II группе.

В обеих группах при укорочении ВЗЕ укорачивается и общее значение ВПР, когда давление в ЛЖ равно давлению крови в ЛП. Коэффициент корреляции Спирмена в I группе больных с ППИМ+ДКМП составил 0,84, и связь показателей ВПР и ВЗЕ расценивалась как сильная, во II группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП этот коэффициент составил 0,40 и такая связь расценивалась как слабая.

Показатели ВЗЕ и скорости V_e демонстрировали обратную связь – с приростом значения скорости ранней диастолы укорачивалось время раннего диастолического наполнения. Коэффициент Спирмена в I группе составил -0,79, что говорит о сильной обратной связи показателей, а во II группе этот коэффициент составил -0,35, что говорит о слабой обратной связи.

Обобщая данные о показателях ЭхоКС в I и II группе больных, можно сделать вывод о повышенной растяжимости миокарда ЛЖ и перегрузке его объемом крови, так как вклад систолы ЛП в диастолическое наполнение ЛЖ практически

отсутствует (падение значения пика V_a), желудочек преимущественно наполняется кровью в раннюю диастолу (увеличение пика V_e , укорочение времени ВЗЕ). Очевидно, миокард ЛП не может своим сокращением протолкнуть весь объем крови в уже достаточно растянутый по объему ЛЖ, сокращение ВИР говорит о высоком конечно-диастолическом давлении в ЛЖ. Такой тип нарушения диастолической функции похож на рестриктивный, однако соотношение пиковых скоростей E/A как в I, так и во II группе больных не превышает значения 2,0 – предела нормы среди здоровых лиц и поэтому можно говорить только лишь о псевдонормализации митрального кровотока, такой промежуточный тип диастолической дисфункции называется псевдонормальным.

3.2.2 Оценка систолической функции миокарда

Систолическую функцию миокарда ЛЖ как в группе контроля, так и в группах больных оценивали при помощи доплеровского эхокардиографического индекса Te_i . В основу индекса заложено отношение суммы значений показателей времени изоволюметрической констрикции ЛЖ (IVCT) и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) ко времени систолического изгнания через аортальный клапан (ET). Согласно критериям, Anderson и соавторов существует градация нарушений систолической функции (Глава II Таблица 2.7). Средние значения индекса Te_i в обследованных группах представлены на Рисунке 3.8.

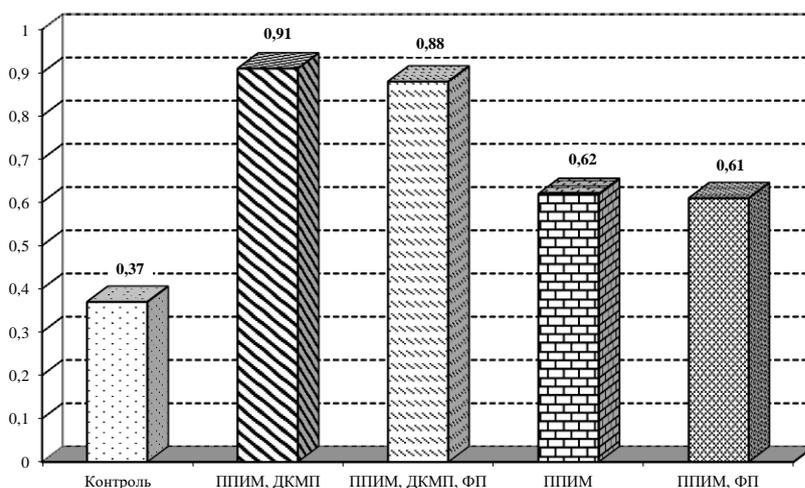


Рисунок 3.8 – Средние значения Index Te_i в обследованных группах

Во всех четырех обследованных группах больных имеет место умеренное снижение систолической функции ЛЖ. В то же время, при анализе данных таблицы 3.11, показывающих квартильное распределение индекса Te_i , можно отметить, что в III и IV группе больных, где ДКМП отсутствует – нарушения систолической функции более сглажены, о чем свидетельствуют минимальные значения индекса Te_i в III и IV группе.

Таблица 3.11 – Распределение показателя Index Te_i в обследованных группах

Группа больных	Значение показателя				
	$M \pm m$	25%	75%	Max	Min
I группа	0,91±0,02	0,73	0,98	1,05	0,76
II группа	0,88±0,02	0,81	0,94	0,99	0,76
III группа	0,62±0,02	0,53	0,70	0,80	0,50
IV группа	0,61±0,02	0,54	0,69	0,76	0,49
Контроль	0,37±0,02	0,34	0,38	0,39	0,33
Значимость различий	$p_{5-1,2,3,4} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,006$				
<i>Примечания:</i>					
<i>$p_{5-1,2,3,4}$ – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя Index Te_i каждой из 4 групп больных с группой контроля;</i>					
<i>p_{1-3} – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя Index Te_i в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ;</i>					
<i>p_{2-4} – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя Index Te_i в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

Статистически значимые различия между показателями индекса Te_i были получены во всех группах по сравнению с группой контроля, межгрупповые различия среди больных оценивались попарно с учетом наличия или отсутствия ФП: так при сравнении I и III группы больных, где ФП отсутствует в обеих группах, были получены сильные различия, равно как и во II и IV группе с наличием ФП. Значения индекса Te_i в смежных группах у больных с наличием или отсутствием ДКМП статистически значимо между собой не различались (Таблица 3.11).

Обобщая вышеприведенные факты анализа основных показателей ЭхоКС в обследованных группах, можно заключить, что во всех группах больных отмечается смешанная систоло-диастолическая дисфункция, в I и II группе больных отмечается псевдонормальный тип диастолической дисфункции, систолическая

функция в I группе снижена значительно, во II группе – умеренно; в III и IV группах отмечается ригидный тип диастолической дисфункции, а систолическая функция в обеих группах нарушена умеренно.

По данным многих авторов значение индекса Te_i очень сильно коррелирует в обратной зависимости со значением ФВ [34, 71, 94]. С использованием метода ранговой корреляции Спирмена нами была оценена данная взаимосвязь показателей (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Корреляция значений индекса Te_i и фракции выброса у больных обследованных групп

Группа больных	Значения коэффициента корреляции Спирмена
I группа	-0,91
II группа	-0,87
III группа	-0,91
IV группа	-0,88
Контроль	-0,90

Примечания: Во всех случаях корреляционная связь показателей индекса Te_i и ФВ расценивалась как обратная, высокой степени силы.

Также были рассчитаны средние значения показателя фракции выброса (ФВ) у больных обследованных групп, что позволило оценить степень нарушения систолической функции ЛЖ у этих больных. Нормальными считались значения ФВ, превышающие 50%. Результаты представлены в таблице 3.13 и на рисунке 3.9.

Таблица 3.13 – Распределение значений показателя фракции выброса в обследованных группах

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	39,95±1,14	38,00	43,00	45,00	28,00
II группа	39,62±1,01	34,00	43,00	45,00	32,00
III группа	57,45±0,51	56,00	59,00	63,00	54,00
IV группа	55,35±0,74	54,00	56,00	64,00	52,00
Контроль	62,00±0,95	55,00	66,00	71,00	51,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,007 p2-4=0,008				

Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя ФВ каждой из 4 групп больных с группой контроля. p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ФВ в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ФВ в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.

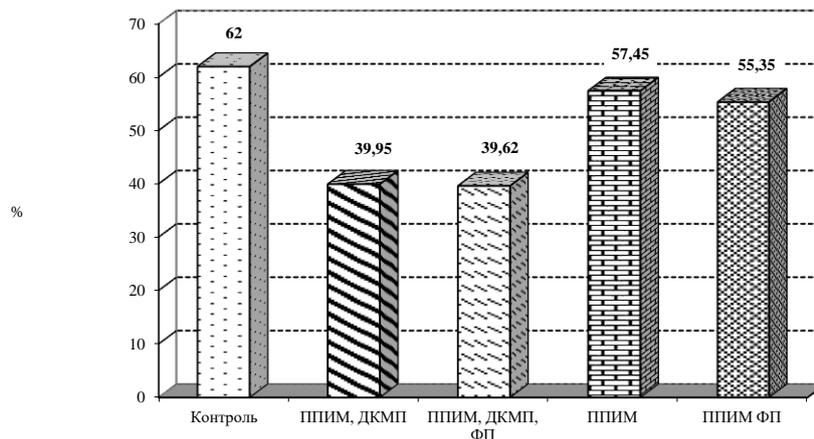


Рисунок 3.9 – Средние значения фракции выброса в обследованных группах

Как видно из данных таблицы 3.13 и рисунка 3.9 – значения показателя ФВ у больных из I и II группы соответствуют умеренной степени снижения систолической функции, причем статистически значимых различий между данными группами не отмечалось, но по отношению к группе контроля и больным из III и IV групп отмечались сильные статистические различия.

Интересный факт при исследовании показателя ФВ получен в III и IV группе больных, где ДКМП отсутствует: здесь значения ФВ соответствуют норме, и, следовательно, систолическая функция не нарушена, что несколько противоречит градации оценок нарушений систолической функции по индексу Te_i . Такое расхождение можно объяснить различной информативностью методов ЭхоКС, так как в основу индекса Te_i заложены показатели доплеровской ЭхоКС и достоверность оценки временных интервалов и скорости кровотока может меняться при нарушениях ритма (как у больных из IV группы с ППИМ+ФП), в основу же ФВ заложено изменение линейных размеров камер сердца в течение всего периода воздействия ишемии на миокард желудочков.

3.2.3 Оценка показателей линейных размеров левых отделов сердца

По общепринятой методике ЭхоКС, проведенной в М- и В-режимах были определены основные структурно-геометрические показатели ЛЖ и ЛП в обследованных группах. На их основании вычислены и проанализированы индексы,

характеризующие адаптивные возможности сердца, систолическую и диастолическую функцию.

Оценка линейных размеров левого предсердия

Из всех измерений, выполненных в М- и В-режимах сканирования был выбран максимальный медиально-латеральный размер ЛП в диастолу (МЛРЛП).

По данным многих авторов, миокард ЛП однозначно вовлечен в процессы ремоделирования левых отделов сердца при хронической ИБС. Поскольку масса миокарда ЛП невелика, то увеличение размеров ЛП, происходит вследствие его растяжения с последующей дилатацией, как при значительной преднагрузке объемом, так и при избыточной постнагрузке ЛЖ сосудистым сопротивлением, но в разной степени. Как видно из рисунка 3.10 и данных таблицы 3.14 наибольшие значения МЛРЛП определяются у больных с ППИМ+ДКМП – в I группе и у больных с ППИМ+ДКМП+ФП во II группе больных; в III группе – больные с ППИМ демонстрировали сохраненные размеры ЛП: в среднем $37,7 \pm 0,10$ мм, что вполне соответствует среднему уровню группы контроля.

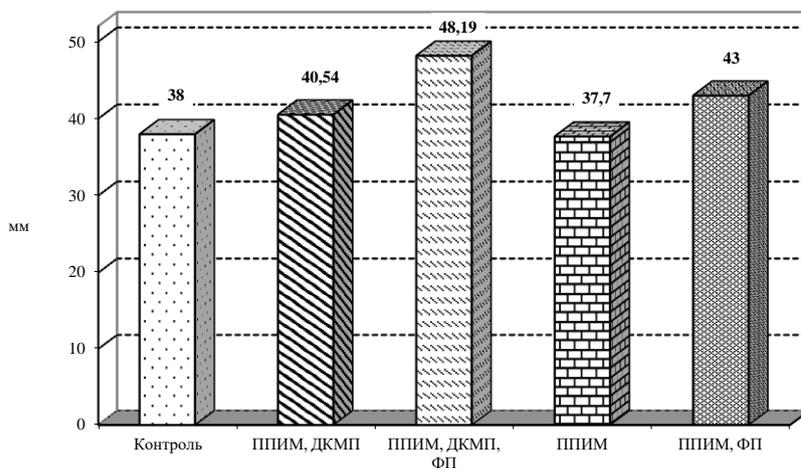


Рисунок 3.10 – Средние значения МЛРЛП в обследованных группах

Больные из IV группы с ППИМ+ФП также демонстрировали значительно повышенные показатели МЛРЛП: в среднем $43,00 \pm 0,12$ мм, однако, анализ диапазона значений в IV группе по квартилям показал, что у ряда больных линейные размеры ЛП соответствуют норме.

Таблица 3.14 – Распределение показателя медиально-латерального размера левого предсердия в обследованных группах

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	40,54±0,16	39,50	50,50	60,00	34,00
II группа	48,19±0,11	45,00	52,00	61,00	38,00
III группа	37,70±0,10	34,00	41,00	46,00	32,00
IV группа	43,00±0,12	37,00	47,00	53,00	34,00
Контроль	38,00±0,15	35,00	39,00	40,00	33,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0042 p2-4=0,0067				
<i>Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя МЛРЛП каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий, оцененная по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя МЛРЛП в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий, оцененная по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя МЛРЛП в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

Значения МЛРЛП статистически достоверно различались во всех группах больных по сравнению с группой контроля, при попарном сравнении значений показателя МЛРЛП среди больных из I и III групп, а также II и IV групп – статистические различия также оказались достаточно существенными (таблица 3.14).

Оценка линейных размеров левого желудочка

Среди показателей линейных размеров ЛЖ были выбраны наиболее информативные: размер ЛЖ в конце систолы и размер ЛЖ в конце диастолы, затем определялась фракция систолического укорочения волокон миокарда (ФУ):

$$ФУ = (КДР - КСР) / КДР \times 100\%,$$

где $ФУ$ – фракция систолического укорочения волокон миокарда;
 $КДР$ – конечно-диастолический размер полости левого желудочка;
 $КСР$ – конечно-систолический размер полости левого желудочка.

Адекватную систолическую функцию и нормальную геометрическую структуру миокарда ЛЖ во многом определяет степень изменения размера ЛЖ, определяемого по длинной и короткой оси в систолу и диастолу. Такая возможность зависит от степени эффективного укорочения миофибрилл миокарда ЛЖ при компенсаторной ГЛЖ.

Анализируя данные таблиц 3.15 и 3.16, можно отметить, что у больных в I

и II группе с наличием, соответственно, ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП значения показателей КСР ЛЖ и КДР ЛЖ оказались наибольшими среди всех обследованных групп; у больных из III и IV группы с ППИМ и ППИМ+ФП, соответственно, отмечалось сохранение как КСР ЛЖ, так и КДР ЛЖ на уровне нормальных значений. Во всех группах значения показателей статистически значимо отличались по сравнению с группой контроля. При сравнении данных между I и III группой (с отсутствием ФП) и между II и IV группой (с наличием ФП) также были получены существенные статистические различия.

Таблица 3.15 – Распределение показателя конечного систолического размера левого желудочка в обследованных группах

Группа больных	Значения показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	50,10±0,18	43,00	55,00	67,00	42,00
II группа	49,14±0,12	45,00	51,00	60,00	42,00
III группа	32,41±0,11	31,00	36,00	40,00	30,00
IV группа	32,77±0,11	31,70	36,00	39,00	31,00
Контроль	32,00±0,13	31,50	40,00	43,00	31,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0012 p2-4=0,0015				
<i>Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя КСР каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КСР в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КСР в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

Таблица 3.16 – Распределение показателя конечного диастолического размера левого желудочка в обследованных группах

Группа больных	Значения показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	63,30±0,13	58,50	65,00	76,00	56,00
II группа	62,00±0,11	58,00	67,00	70,00	53,00
III группа	40,67±0,11	42,00	50,00	54,00	37,00
IV группа	47,20±0,12	43,00	51,00	54,00	39,00
Контроль	51,00±0,15	45,00	57,00	59,00	40,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0014 p2-4=0,0019				
<i>Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя КДР каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КДР в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КДР в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

Степень изменения размера ЛЖ заложена в основу ФУ – в норме у здоровых лиц этот показатель всегда больше 33%. Как видно из рисунка 3.11 и таблицы 3.17, сохранная ФУ отмечалась у больных из III и IV группы, значительное снижение показателей отмечалось у больных из I и II группы с ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП, соответственно.

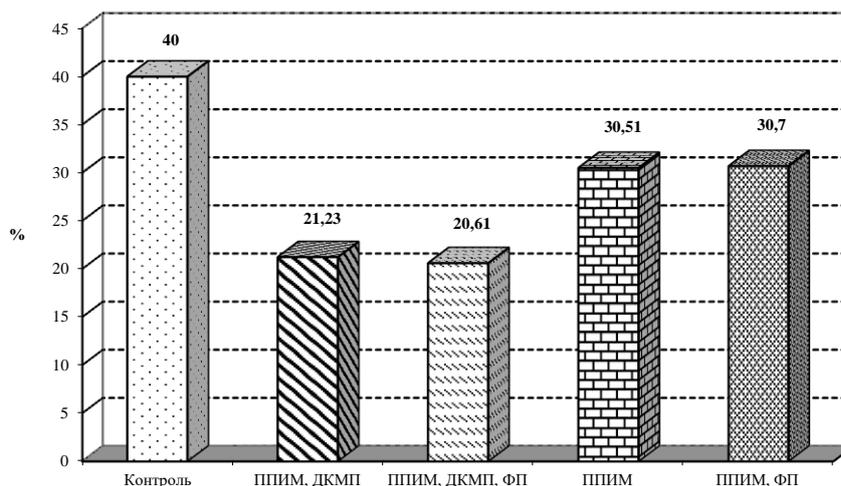


Рисунок 3.11 – Средние значения фракции укорочения волокон левого желудочка у больных обследованных групп

Таблица 3.17 – Распределение показателя фракции укорочения волокон миокарда левого желудочка у больных обследованных групп

Группа больных	Значения показателя				
	М±m	25%	75%	Max	Min
I группа	21,23±1,60	14,86	26,31	32,30	8,33
II группа	20,61±1,13	15,00	24,24	30,00	13,04
III группа	30,51±1,14	25,93	34,00	48,71	17,39
IV группа	30,70±1,15	28,30	31,25	40,00	25,49
Контроль	40,00±1,60	38,00	45,00	50,00	33,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0018 p2-4=0,0019				

Примечания: p1-2,3,4,5 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя ФУ каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ФУ в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ФУ в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.

Значения ФУ статистически достоверно различаясь как при сравнении групп больных друг с другом, так и при сравнении каждой из них с группой контроля. По мнению некоторых авторов, ФУ косвенно отражает систолическую

функцию ЛЖ. Ранее нами было отмечено, что по данным проведенного исследования у больных III группы значения ФВ также отмечались на уровне показателей здоровых лиц, а у больных с ДКМП имелось значительное снижение ФВ.

Анализ предсердно-желудочкового отношения

По данным ряда авторов, важным показателем оценки процессов РМ при хронической ИБС, является предсердно-желудочковое соотношение (ПЖО) – отношение максимального линейного размера ЛП в диастолу (МЛРП) к максимальному размеру ЛЖ в диастолу (КДР), что отражает диастолическую функцию ЛЖ, вклад миокарда предсердий в диастолу ЛЖ. ГЛЖ всегда сопровождается дилатацией ЛП, и как следствие, высокими значениями ПЖО по сравнению со здоровыми людьми. При неадекватной нагрузке объемом, систоло-диастолической недостаточности ЛЖ с его последующей дилатацией отмечаются низкие значения ПЖО.

Анализируя данные рисунка 3.12 и таблицы 3.18, можно отметить, что высокие значения ПЖО отмечаются у больных из III и IV групп, где ДКМП отсутствовала. В I группе, у больных с ППИМ+ДКМП, значения ПЖО были несколько ниже относительно группы контроля, во II группе с ППИМ+ДКМП+ФП – значения ПЖО были близки к уровню группы контроля.

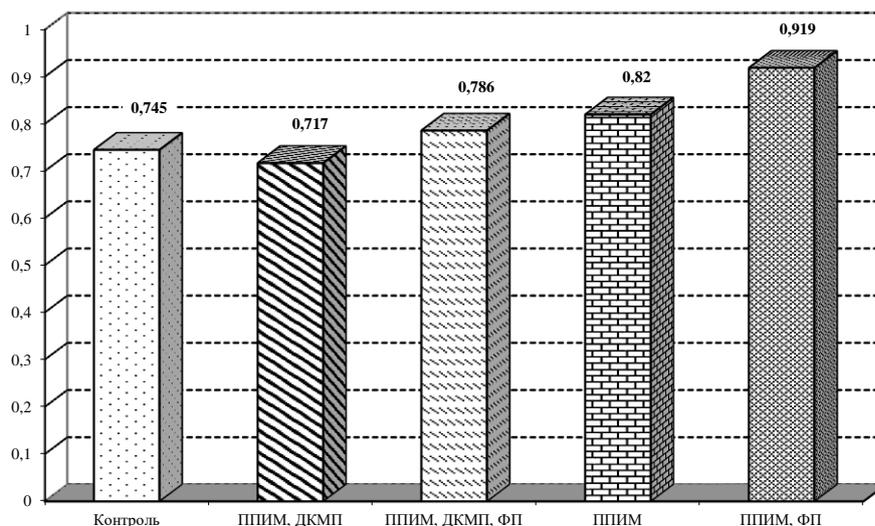


Рисунок 3.12 – Средние значения ПЖО у больных обследованных групп

Таблица 3.18 – Распределение показателя предсердно-желудочкового соотношения у больных обследованных групп

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	0,717±0,03	0,643	0,766	0,881	0,607
II группа	0,786±0,03	0,717	0,833	1,150	0,682
III группа	0,820±0,03	0,731	0,854	1,211	0,611
IV группа	0,919±0,03	0,800	1,000	1,220	0,685
Контроль	0,745±0,03	0,700	0,800	0,825	0,678
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,015 p2-4=0,0016				
<i>Примечания: p1-2,3,4,5 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя ПЖО каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ПЖО в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ПЖО в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

При сравнении данных между I и II, а также III и IV смежными группами, отличающихся только наличием у больных ФП в нозологической структуре клинических вариантов течения ИБС – статистически значимых различий не отмечено. В то же время, при сравнении данных между I и III группой, а также II и IV группой, которые отличаются еще и наличием или отсутствием у больных ДКМП получены существенные статистические различия (Таблица 3.18).

3.2.4 Оценка объёмных гемодинамических параметров левого желудочка

При изучении процессов ремоделирования особое значение имеет анализ объема ЛЖ в конце систолы и объем ЛЖ в конце диастолы. Увеличение КДО характеризует степень адекватности преднагрузки ЛЖ объемом крови, КСО косвенно отражает систолическую функцию. Известно, что ударный объем (УО) равен разности КДО и КСО. Увеличение КСО – всегда отражает снижение УО, снижение силы сокращения ЛЖ, адаптивных возможностей миокарда ЛЖ. Результаты изучения этих параметров представлены в таблицах 3.19 и 3.20.

Обращаясь к данным таблиц, можно отметить, что больные из III и IV группы сохраняли показатели КДО и КСО на уровне группы контроля, у больных же из I и II группы, напротив, отмечалось значительно увеличение как КСО, так и КДО, что демонстрировало значительное снижение у больных данных групп систолической функции ЛЖ.

Таблица 3.19 – Распределение показателя конечного диастолического объема левого желудочка у больных обследованных групп

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	211,85±11,00	169,50	243,50	323,00	153,00
II группа	188,90±7,70	159,00	217,00	247,00	134,00
III группа	102,83±6,70	78,00	124,00	141,00	60,00
IV группа	103,35±5,70	83,00	120,00	140,00	66,00
Контроль	110,00±4,00	75,00	120,00	150,00	60,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0012 p2-4=0,0015				
<i>Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя КДО каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КДО в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КДО в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

Таблица 3.20 – Распределение показателя конечного систолического объема левого желудочка у больных обследованных групп

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	123,45±10,00	83,00	156,00	223,00	78,00
II группа	112,47±7,50	87,00	123,00	179,00	72,00
III группа	43,86±2,70	35,00	51,00	70,00	25,00
IV группа	45,47±3,00	35,00	54,00	66,00	25,00
Контроль	41,00±2,50	32,00	50,00	58,00	20,00
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0017 p2-4=0,0016				
<i>Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя КСО каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КСО в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя КСО в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

При клиническом варианте ППИМ+ДКМП+ФП у больных во II группе значения КСО и КДО были несколько ниже, чем в I группе, однако, статистически значимых различий между ними не отмечалось. При сравнении данных между I и III группами, II и IV отмечались существенные статистические различия (Таблицы 3.19 и 3.20).

3.2.5 Оценка массы миокарда левого желудочка

ММЛЖ в обследованных группах определялась по общепринятой методике с использованием формулы Penn. Анализ средних значений показателей ММЛЖ, представленных в таблице 3.21, а также, на рисунках 3.13 и 3.14, продемонстрировал значительное превышение массы миокарда во всех группах больных по сравнению с группой контроля независимо от пола. Статистическая значимость различий при сравнении данных из каждой группы с группой контроля оказалась достаточно существенной.

Таблица 3.21 – Распределение показателя массы миокарда левого желудочка у больных обследованных групп по полу

Группа больных	Значение показателя							
	Мужчины				Женщины			
	n (чел)	M±m	Max	Min	n (чел)	M±m	Max	Min
I группа	16	343,6±26,8	532,3	189,7	4	262,2±15,3	284,0	232,3
II группа	12	367,5±22,5	497,1	207,6	9	343,9±40,3	483,9	217,6
III группа	14	284,3±21,4	494,6	172,9	8	232,6±20,2	326,5	173,9
IV группа	8	255,8±27,1	370,2	177,8	9	226,6±19,6	326,5	165,4
Контроль	15	208,0±6,0	222,0	190,0	15	155,0±6,0	162,0	150,0
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,078 p2-4=0,008				p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,07 p2-4=0,025			

Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя ММЛЖ каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ММЛЖ в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна – Уитни при сравнении показателя ММЛЖ в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.

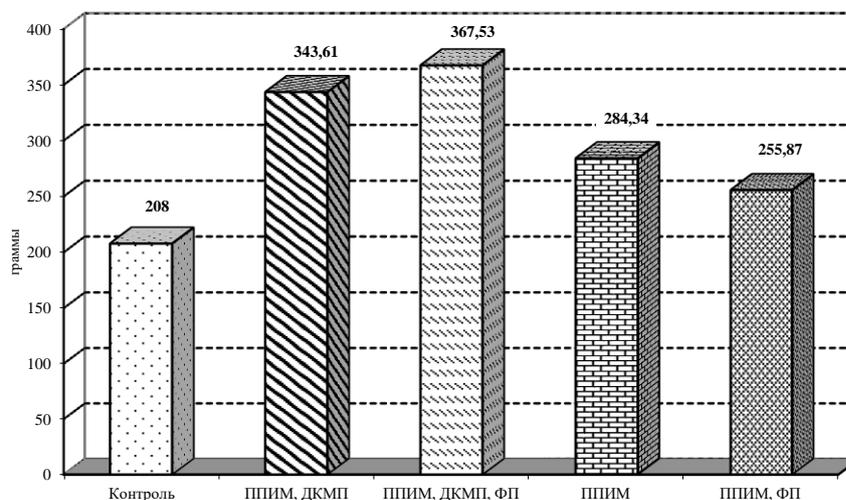


Рисунок 3.13 – Средние значения ММЛЖ у мужчин в обследованных группах

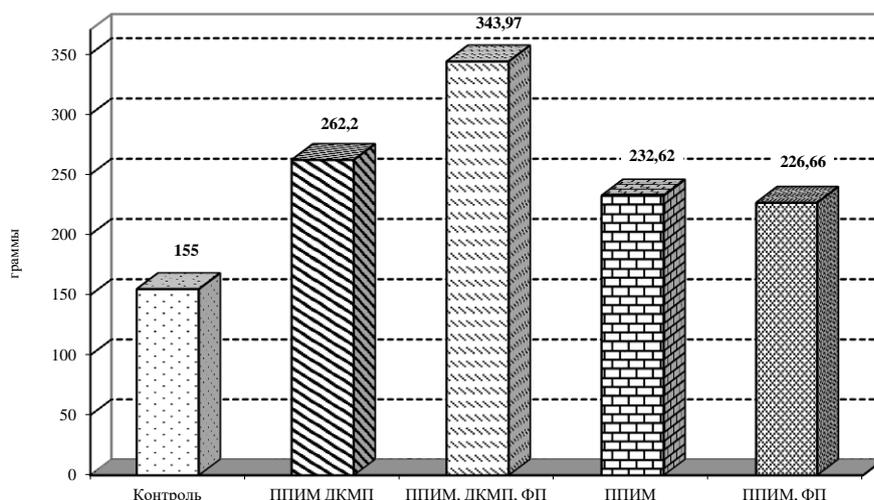


Рисунок 3.14 – Средние значения ММЛЖ у женщин в обследованных группах

Наибольшие значения ММЛЖ отмечались в I и II обследованной группе, соответственно, у больных с наличием ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП, причем во II группе у больных отмечались максимальные значения этого показателя независимо от пола. Статистическая значимость различий оценивалась при сравнении значений ММЛЖ между смежными группами – сравнивались I и III группа больных, где ФП отсутствовала и II с IV группой, где ФП присутствовала. Как видно из таблицы 3.21, значения ММЛЖ в I и III группах статистически значимо между собой не различались, а у больных с наличием ФП во II и IV группе были получены значимые различия.

Для определения функционального состояния ЛЖ, его адаптивных возможностей при гипертрофии используется ИОМ. В основу этого индекса положено соотношение КДО ЛЖ и ММЛЖ. В таблице 3.22 представлены значения показателя ИОМ у пациентов исследуемых групп с распределением по полу. Выявлено, что, как у мужчин, так и у женщин средние значения показатели ИОМ в III и IV группе несколько ниже, чем в группе контроля, что можно объяснить только лишь повышением ММЛЖ за счет ГЛЖ, при относительно сохранном КДО ЛЖ. Обращают на себя внимание и крайние минимальные значения ИОМ в III группе, которые значительно ниже таковых в группе контроля. У больных с ППИМ+ФП в IV группе средние значения ИОМ достоверно не различались по сравнению с данными из III группы (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Распределение значений индекса объема-массы миокарда левого желудочка у больных обследованных групп по полу

в миллилитрах/грамм

Группа больных	Значение показателя							
	Мужчины				Женщины			
	n (чел)	M±m	Max	Min	n (чел)	M±m	Max	Min
I группа	16	0,680±0,049	1,022	0,444	4	0,660±0,051	0,743	0,567
II группа	12	0,542±0,033	0,862	0,356	9	0,556±0,060	0,725	0,326
III группа	14	0,415±0,037	0,561	0,171	8	0,395±0,030	0,551	0,221
IV группа	8	0,406±0,032	0,577	0,307	9	0,490±0,050	0,715	0,329
Контроль	15	0,541±0,033	0,698	0,368	15	0,532±0,030	0,648	0,400
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,014 p2-4=0,016				p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,012 p2-4=0,015			

Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя ИОМ каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ИОМ в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ИОМ в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.

Одновременно с этим, существенные статистические различия выявлены при сравнении данных I и III группы, II и IV группы. В I и II группе отмечается наоборот заметное повышение ИОМ по сравнению со средними значениями группы контроля. Очевидно, что здесь имеет место рост индекса за счет значительного прироста КДО ЛЖ, что опять указывает на значительные нарушения функции ЛЖ в I и II группе, где клиническую картину хронической ИБС главным образом, определяет наличие ДКМП (Таблица 3.22).

3.2.6 Выявление геометрических типов ремоделирования миокарда у больных обследованных групп

Совокупность всех структурно-функциональных изменений миокарда как адаптивного (физиологического), так и дезадаптивного (патологического) характера на протяжении всего периода влияния различных факторов называется РМ. По данным различных авторов количественные измерения линейных размеров камер сердца в процессе ЭхоКС позволяют выделить типовые геометрические модели миокарда ЛЖ (критерии для каждого типа РМ описаны в Главе 2).

Ремоделирование при гипертрофии миокарда левого желудочка

При проведении исследования было установлено, что ГЛЖ определялась у больных всех групп за исключением группы контроля и мужчин из IV группы

больных с ППИМ+ФП, где средний показатель ММЛЖ составил $255,87 \pm 27,18$ г, против верхней границы нормы для мужчин в 260 г. Однако, разброс значений ММЛЖ у больных в каждой из обследованных групп был достаточно велик, несмотря на группировку их по однородным клиническим вариантам хронической ИБС. Поэтому было принято решение провести выявление и количественный анализ геометрических типов РМ ЛЖ внутри каждой из обследованных групп больных согласно общепринятым критериям. Особенности ГЛЖ во многом определяются степенью утолщения стенок ЛЖ: задней стенкой ЛЖ и МЖП, которая также является стенкой ЛЖ, утолщаясь МЖП влияет на геометрическую конфигурацию ЛЖ. Эти важнейшие параметры заложены в основу определения ОТСЛЖ, на основании которой и проводилось деление ГЛЖ на концентрическую и эксцентрическую. У больных с ЭГЛЖ отдельно выделялось наличие дилатации ЛЖ (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Распределение показателя относительной толщины стенок левого желудочка в обследованных группах

Группа больных	Значение показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	0,36±0,02	0,31	0,40	0,48	0,22
II группа	0,41±0,02	0,34	0,44	0,63	0,28
III группа	0,61±0,04	0,51	0,61	1,10	0,43
IV группа	0,55±0,03	0,42	0,63	0,72	0,35
Контроль	0,44±0,03	0,43	0,44	0,45	0,42
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0015 p2-4=0,0017				
<i>Примечания: p5-1,2,3,4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя ОТСЛЖ каждой из 4 групп больных с группой контроля; p1-3 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ОТСЛЖ в группе больных с ППИМ+ДКМП с группой больных с ППИМ; p2-4 – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя ОТСЛЖ в группе больных с ППИМ+ДКМП+ФП с группой больных с ППИМ+ФП.</i>					

Как видно из таблицы 3.23 и рисунка 3.15 – значения ОТСЛЖ, распределенные по квартилям, также имели большую степень отличия относительно средних показателей в каждой из обследованных групп, но можно заключить, что в I и II группе больных с ППИМ+ДКМП и ППИМ+ДКМП+ФП, соответственно, будет преобладать ЭГЛЖ, а в III и IV группе больных с ППИМ и ППИМ+ФП, соответственно – КГЛЖ.

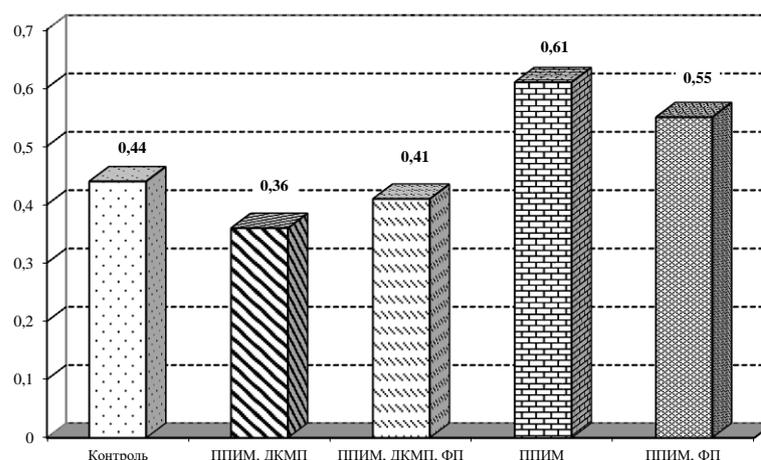


Рисунок 3.15 – Средние значения ОТСЛЖ в обследованных группах

Нами было также изучено распределение типов ГЛЖ внутри обследованных групп. Как видно из таблицы 3.24 – в I и II группе было получено ожидаемое большое число больных с ЭГЛЖ и дилатацией ЛЖ, напротив у больных из III и IV группы преобладал тип КГЛЖ.

Таблица 3.24 – Распределение типов гипертрофии левого желудочка в обследованных группах

Тип гипертрофии левого желудочка	Группа больных с ИБС			
	I группа (n=20)	II группа (n=21)	III группа (n=22)	IV группа (n=17)
Концентрическая	3	4	13	7
Эксцентрическая	13	15	1	2
с дилатацией ЛЖ	12	14	0	1
без дилатации ЛЖ	1	1	1	1
Нет ГЛЖ	4	2	8	8

Интересный факт был получен в IV группе больных с ППИМ+ФП, где почти половина группы (8 человек из 17) не имела ГЛЖ. В связи с этим, было принято решение выявить у больных с нормальной ММЛЖ дополнительные геометрические типы РМ ЛЖ на основании критериев P. Verdecchia и соавторов (Таблица 3.25). Как видно из представленных данных у больных с клиническими вариантами хронической ИБС без ДКМП в III и IV группе ожидаемо отмечались случаи с НГЛЖ, в I и II группе больных с ДКМП и ДКМП+ФП их не оказалось вовсе.

Таблица 3.25 – Распределение геометрических типов ремоделирования миокарда ЛЖ у больных с нормальной массой миокарда в обследованных группах

Тип ремоделирования	Группа больных с ИБС, количество человек			
	I группа (n=4)	II группа (n=2)	III группа (n=8)	IV группа (n=8)
I тип	0	0	1	4
II тип	4	2	5	4
III тип	0	0	2	0
IV тип	0	0	0	0

Примечания: I тип – нормальная геометрия левого желудочка; II тип – концентрическое ремоделирование левого желудочка; III тип – изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки; IV тип – изолированная гипертрофия задней стенки левого желудочка.

Распределение всех выявленных типов РМ ЛЖ в группах исследования представлено в таблице 3.26 и на рисунках 3.16, 3.17.

Таблица 3.26 – Распределение геометрических типов ремоделирования миокарда левого желудочка в обследованных группах

Тип ремоделирования миокарда ЛЖ	Группа больных с ИБС							
	I группа (n=20)		II группа (n=21)		III группа (n=22)		IV группа (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Концентрическая ГЛЖ	3	15,0	4	19,0	13	59,0	7	41,2
Эксцентрическая ГЛЖ с дилатацией ЛЖ	12	60,0	14	67,0	0	0	1	5,9
Эксцентрическая ГЛЖ без дилатации ЛЖ	1	5,0	1	4,5	1	4,5	1	5,9
I тип при нормальной ММЛЖ	0	0	0	0	1	4,5	4	23,5
II тип при нормальной ММЛЖ	4	20,0	2	9,5	5	22,7	4	23,5
III тип при нормальной ММЛЖ	0	0	0	0	2	9,3	0	0
IV тип при нормальной ММЛЖ	0	0	0	0	0	0	0	0

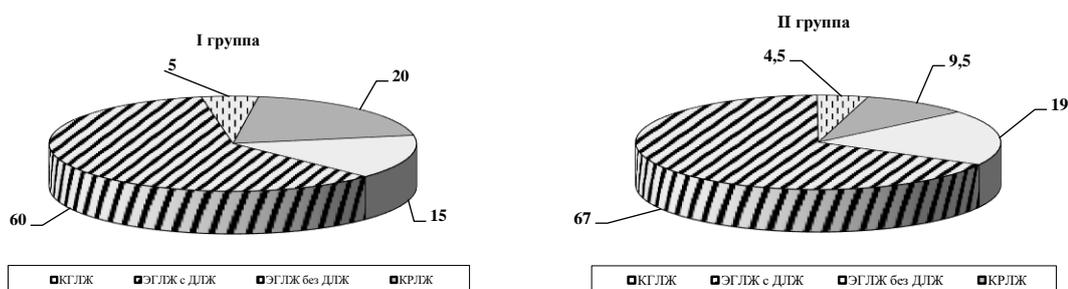


Рисунок 3.16 – Структура типов ремоделирования миокарда левого желудочка у больных в I и II группах исследования (в %)

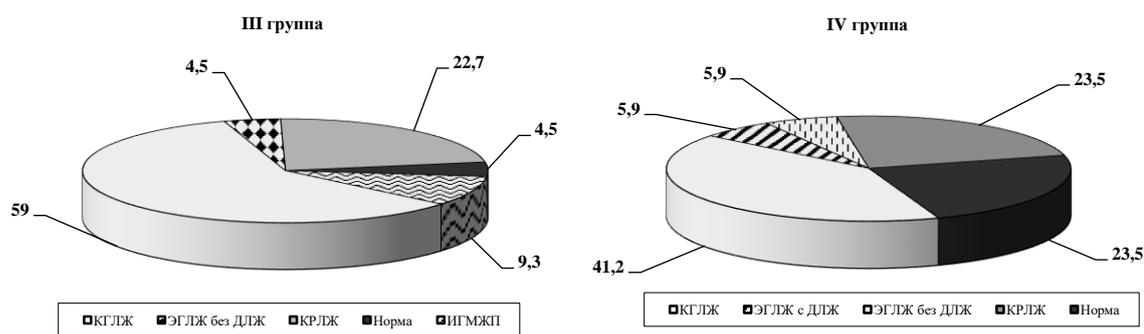


Рисунок 3.17 – Структура типов ремоделирования миокарда левого желудочка у больных в III и IV группах исследования (в %)

Нами была проведена оценка статистической значимости различий между относительными величинами частот встречаемости однородных типов РМ ЛЖ в обследованных группах больных. Сравнение проводилось между смежными группами попарно на основании однородности и принципиальных отличий в клинических вариантах хронической ИБС среди обследованных больных. По принципу однородности сравнивались I и II группа, так как в обеих группах клиническое течение ИБС сопровождается развитием ДКМП. III группа сравнивалась с IV, здесь клиническую картину течения ИБС определяло наличие ППИМ в обеих группах. Особенности клинических вариантов течения ИБС собственно и определяет наличие основных типов РМ в этих парах групп больных. С другой стороны, по принципу различий в клинической картине ИБС формировались пары групп на основании наличия или отсутствия ФП: так сравнивались I и III группа (ФП отсутствовала) и II и IV группа (с наличием ФП). Такое сравнение также представляло особый интерес с целью выявления возможности влияния ФП на процессы РМ ЛЖ у обследованных нами больных.

Статистическая значимость различий относительных величин частоты встречаемости различных типов РМ ЛЖ оценивалась при помощи критерия Хи-квадрат. Различия признавались существенными при $p < 0,05$. Результаты анализа представлены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Статистическая значимость различий между величинами частоты встречаемости типов ремоделирования миокарда левого желудочка в обследованных группах

Тип ремоделирования миокарда левого желудочка	Значение уровня доверительной вероятности			
	p1,2	p 3,4	p 1,3	p 2,4
Концентрическая ГЛЖ	0,73	0,27	0,003	0,14
Эксцентрическая ГЛЖ с дилатацией ЛЖ	0,66	0,28	0,0001	0,0001
Эксцентрическая ГЛЖ без дилатации ЛЖ	0,97	0,85	0,95	0,88
I тип при нормальной ММЛЖ	-	0,08	0,33	0,02
II тип при нормальной ММЛЖ	0,34	0,95	0,83	0,24
III тип при нормальной ММЛЖ	-	0,20	0,17	-
IV тип при нормальной ММЛЖ	-	-	-	-

Примечания: p 1,2 – статистическая значимость различий между I и II группой; p 3,4 – статистическая значимость различий между III и IV группой; p 2,4 – статистическая значимость различий между II и IV группой; p 1,3 – статистическая значимость различий между I и III группой. Пустые ячейки в таблице означают, что значимость различий между данными группами оценить невозможно, так как определенные типы ремоделирования миокарда в этих группах отсутствовали.

При сравнении частот выявленных типов РМ ЛЖ в I и II группе, а также в III и IV группе статистически значимых различий не отмечено, что вполне объяснимо наличием сходных нозологических единиц, определяющих клинический вариант течения хронической ИБС у этих больных. Так, в I и II группе ведущие типы РМ ЛЖ определило наличие ДКМП, в III и IV группе – наличие ППИМ.

При сравнении частот одинаковых типов РМ ЛЖ в парах групп больных, сформированных по типу наличия или отсутствия ФП, были обнаружены статистически значимые различия. Так, среди больных из II группы с ДКМП+ФП и IV группы с ППИМ+ФП выявлены значимые различия в частоте встречаемости одинаковых типов РМ (КГЛЖ и Э ГЛЖ с его дилатацией). Такие же значимые различия были выявлены и при сравнении I группы с ДКМП и III с ППИМ. Очевидно, что такой факт явление не случайное – РМ ЛЖ при хронической ИБС процесс динамический и неоднородный, не всегда объясняемый и реализуемый конкретным морфологическим субстратом, как, например, дилатация ЛЖ. А такое явление, как ФП может независимо от наличия дилатации ЛЖ свидетельствовать о наличии однотипных процессов РМ ЛЖ в обследованных группах.

В заключении анализа типов РМ при различных клинических вариантах хронической ИБС можно отметить, что ГЛЖ, в основу которой положено значительное увеличение продольных и поперечных размеров саркомеров рабочих кардиомиоцитов по сути, универсальный компенсаторный процесс, именно, поэтому в процентном выражении типы РМ, ассоциированные с гипертрофией занимают 1 место при всех обследованных в работе клинических вариантах ИБС. Очевидно, также, что РМ процесс динамический и непрерывный на протяжении всего времени заболевания ИБС: неравномерное увеличение саркомеров в длину более, чем в поперечнике приводит к развитию дилатации миокарда ЛЖ и его значительной функциональной несостоятельности. Выявление типов РМ не ассоциированных с гипертрофией миокарда ЛЖ, в том числе и нормальной геометрии миокарда ЛЖ у ряда больных – позволяет говорить о разной степени компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы в целом и влиянии множества других факторов, как, например, вариантная анатомия коронарной васкуляризации миокарда, особенности метаболизма компонентов ВМ, возраст, длительность заболевания.

ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ЭНДОГЕННЫХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

4.1 Анализ уровней сывороточной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Исходя из цели и задач настоящего исследования, ключевым шагом нашей работы стало изучение биохимических процессов коллагенообразования ВМ у больных с различными клиническими вариантами хронической ИБС. Синтез и деградацию коллагеновых волокон, главным образом, определяет система матриксных металлопротеиназ и их эндогенных тканевых ингибиторов. В настоящем исследовании нами были изучены уровни матриксной металлопротеиназы-1 (ММП1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП1). Причина выбора для исследования данных представителей обширного белкового семейства матриксных металлопротеиназ подробно изложен в главе 1. Концентрация этих биохимических показателей определялась методом ИФА, принцип метода и спецификация тест-системы описаны в главе 2.

Показатели сывороточной концентрации ММП1 в обследованных группах представлены в таблице 4.1. Как видно из приведённых данных, наименьшая активность матриксной металлопротеиназы-1 определялась у больных из I и II групп, где клинический вариант хронической ИБС сопровождался наличием ДКМП. Статистические различия оказались существенными в обеих группах при сравнении значений показателя ММП1 с группой контроля ($p < 0,0001$ согласно критерию Манна-Уитни) сравнение клинических вариантов хронической ИБС в I группе у больных с ППИМ+ДКМП со II группой, где наличие ДКМП комбинируется с ФП – также выявлены существенные статистические различия, но на невысоком уровне ($p = 0,029$ согласно критерию Манна-Уитни).

Таблица 4.1 – Распределение показателя концентрации матриксной металлопротеиназы-1 в сыворотке больных обследованных групп

в нг/мл					
Группа	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	4,93±0,14	4,61	5,43	5,99	3,97
II группа	4,33±0,15	3,80	4,61	5,96	3,61
III группа	6,38±0,16	5,78	7,02	7,60	5,27
IV группа	6,00±0,14	5,74	6,33	7,11	4,92
Контроль	6,70±0,30	6,10	7,42	7,97	5,67
Значимость различий	p _{1,2} =0,029; p _{3,4} =0,061; p _{5-1,2} <0,001; p _{5-3,4} >0,05				
Примечания: p _{1,2} – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя концентрации ММП1 I и II групп больных между собой; p _{3,4} – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя концентрации ММП1 III и IV групп больных между собой; p _{5-1,2} – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя концентрации ММП1 I и II групп больных с группой контроля; p _{5-3,4} – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя концентрации ММП1 III и IV групп больных с группой контроля.					

Активность ММП1 в III и IV группах больных была сопоставима с группой контроля или ниже, при этом значения показателя ММП1 как в III, так и в IV группе при сравнении с группой контроля не различались ($p > 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни). При сравнении значений ММП1 между собой в III и IV группах также значимых различий не выявлено ($p = 0,061$ согласно критерию Манна-Уитни). Однако, анализ смежных групп больных по клиническим вариантам хронической ИБС показал, что между I группой больных с ППИМ+ДКМП и III группой больных с ППИМ, также, как и при сравнении II группы, где наличие ФП комбинируется с ДКМП с IV группой больных с ППИМ+ФП, где ДКМП отсутствует, обнаружены высокие статистические различия ($p < 0,0001$).

Средние значения сывороточной концентрации ММП1 в обследованных группах наглядно представлены на рисунке 4.1. Как видно из данных рисунка, активность ММП1 во II группе максимально снижена в 1,55 раза по сравнению с группой контроля. Аналогично и в I группе больных активность ММП1 снижена в 1,36 раза. Учитывая принадлежность в номенклатуре ферментов ММП1 к коллагеназам, можно заключить о тенденции к пониженной деградации коллагена у больных с наличием ДКМП. Поэтому следующим нашим шагом был всесторонний анализ ТИМП1.

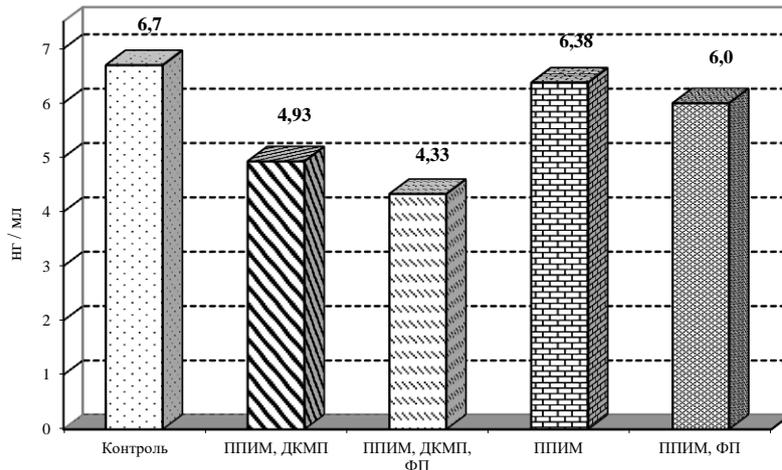


Рисунок 4.1 – Средние значения концентрации ММП1 в обследованных группах

4.2 Анализ уровней тканевого ингибитора сывороточной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Значения показателей сывороточной концентрации ТИМП1 представлены в таблице 4.2. Анализируя полученные данные, можно отметить, что наибольшая активность тканевого ингибитора ММП1 отмечается в I и II группе, в которых клиническое течение хронической ИБС сопровождается ДКМП. Статистическая значимость различий при сравнении значений показателя ТИМП1 I и II групп с группой контроля оказалась очень существенной ($p < 0,0001$ согласно критерию Манна-Уитни). Сравнение уровней сывороточной концентрации ТИМП1 у больных I и II групп исследования, у которых клинические варианты хронической ИБС отличались отсутствием или наличием ФП, также показало наличие существенных статистических различий на высоком уровне ($p=0,0002$).

У больных в III и IV группе также отмечалась значительно повышенная активность ТИМП1 по сравнению с группой контроля по всему диапазону значений квартильного распределения. При сравнении значений ТИМП1 в III и IV группе с группой контроля – отмечались высокие статистические различия ($p < 0,0001$ согласно критерию Манна-Уитни). При сравнении сывороточных концентраций ТИМП1 у больных III и IV групп, различающихся по клиническому

течению ИБС между собой наличием ФП в IV группе, также были выявлены статистически значимые различия ($p=0,004$ согласно критерию Манна-Уитни).

Таблица 4.2 – Распределение показателя концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в сыворотке больных обследованных групп

в нг/мл					
Группа	M±m	25%	75%	Max	Min
I группа	714,38±31,42	593,74	843,66	901,02	475,03
II группа	913,85±28,34	801,89	981,33	1165,73	721,01
III группа	406,86±7,36	383,37	431,03	480,01	359,10
IV группа	370,12±11,66	342,13	412,25	427,01	277,26
Контроль	200,32±7,65	186,46	216,36	225,66	160,33
Значимость различий	$p_{1,2}=0,0002$; $p_{3,4}=0,004$; $p_{5-1,2,3,4,5}<0,001$				

Примечания: $p_{1,2}$ – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя концентрации ТИМП1 I и II групп больных между собой; $p_{3,4}$ – значимость различий по критерию Манна-Уитни при сравнении показателя концентрации ТИМП1 III и IV групп больных между собой; $p_{5-1,2,3,4}$ – значимость различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении показателя концентрации ТИМП1 I, II, III, IV группы больных с группой контроля.

Анализ смежных по клиническим вариантам хронической ИБС групп больных показал, что между I группой больных с ППИМ+ДКМП и III группой больных только с ППИМ, также, как и при сравнении II группы, где наличие ФП комбинируется с ППИМ+ДКМП, с IV группой больных с ППИМ+ФП, где ДКМП отсутствует, обнаружены высокие статистические различия ($p<0,0001$ согласно критерию Манна-Уитни). Средние значения сывороточной концентрации ТИМП1 в обследованных группах наглядно представлены на рисунке 4.2.

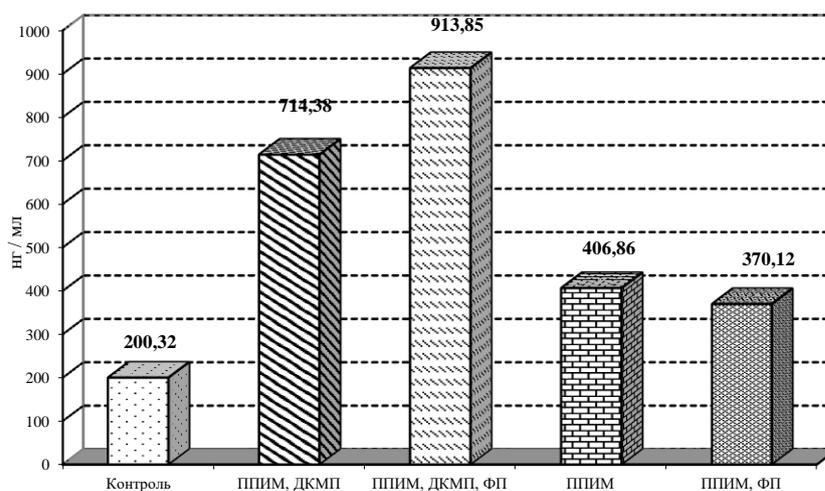


Рисунок 4.2 – Средние значения концентрации ТИМП1 в обследованных группах

Как видно из рисунка 4.2, максимальная активность ТИМП1 отмечается у больных во II группе с ПШИМ+ДКМП+ФП – в среднем в 4,56 раз выше, чем в группе контроля. В смежной I группе больных с ПШИМ+ДКМП активность ТИМП1 превышает в 3,57 раз таковую в группе контроля. Обращаясь к данным, приведённым выше в Таблице 4.1 и рисунке 4.1 можно заключить о наличии усиленного коллагенообразования в этих двух группах – наименьшая активность ММП1 в сочетании с аномально повышенной активностью ТИМП1. Следовательно, можно заключить об усиленном фиброзировании миокарда ЛЖ у больных данных групп по крайней мере на биохимическом уровне.

Интересный факт был получен нами при сопоставлении данных и статистическом анализе показателей ММП1 и ТИМП1 в двух других смежных группах больных с клиническими вариантами течения ИБС – ПШИМ без ДКМП. Оказалось, что в III группе больных только с ПШИМ средние показатели ММП1 почти не отличаются от таковых у здоровых лиц, как говорилось ранее, однако, активность ТИМП1 превышает в 2,1 раза аналогичный показатель в группе контроля. В смежной IV группе больных с ПШИМ+ФП также средний показатель ММП1 почти не отличался от группы контроля, но активность ТИМП1 превышала контрольные значения заметно меньше – только в 1,85 раза (Таблица 4.2, Рисунок 4.2).

Стоит также подчеркнуть, что показатели ММП1 в III и IV группах статистически значимо не различались, как между собой, так и по сравнению с группой контроля (Таблица 4.1). Вместе с тем, показатели ТИМП1 в сравнении между данными подгруппами имели слабую значимость различий, а по отношению к группе контроля высокую значимость различий (Таблица 4.2). Такое явление объясняется сложностью патофизиологии процессов миокардиального фиброза. Очевидно, что при меньшей активности ММП1 одновременно с ее низким аффинитетом к ТИМП1, можно уловить лишь тенденцию в изменении уровней этих показателей о чем подробно говорилось в Главе 1. На рисунках 4.3 и 4.4 показаны, соответственно, максимальные и минимальные уровни ММП1 и ТИМП1, выявленные в обследованных группах.

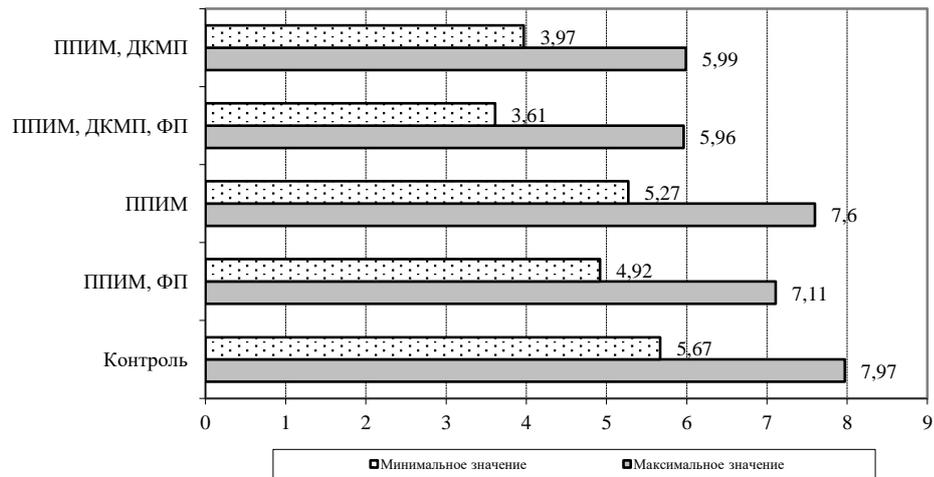


Рисунок 4.3 – Крайние значения концентрации ММП1 у больных обследованных групп

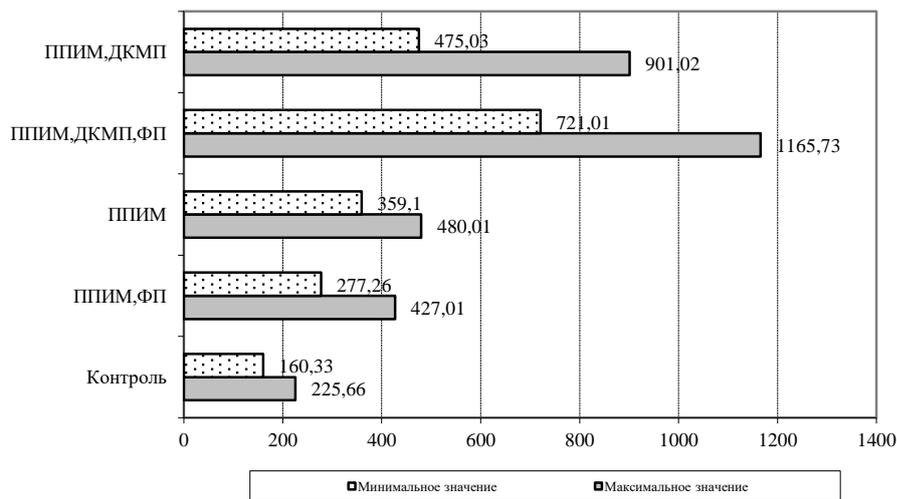


Рисунок 4.4 – Крайние значения концентрации ТИМП1 у больных обследованных групп

Обобщая вышеприведенные факты, можно утверждать, что определение соотношения биохимической активности ММП1 и ее эндогенного тканевого ингибитора (ТИМП1) у больных с различными клиническими вариантами хронической ИБС может отражать в той или иной степени достоверности процесс фиброобразования миокарда. Как видно из рисунков 4.3 и 4.4 – степень расхождения диапазона значений в каждой обследованной группе даже при не очень большом количестве обследованных больных достаточно велика. Это, безусловно, свидетельствует о высокой чувствительности биохимической ферментной системы

ММП1/ТИМП1 в качестве индикатора процесса фиброзирования миокарда. Данные статистического анализа этих показателей неоспоримо говорят о высокой достоверности изменения активности ТИМП1 при различных вариантах клинического течения хронической ИБС, что указывает на возможность использования показателя ТИМП1 в качестве маркера миокардиального фиброза у больных с хронической ИБС. Однако, понятие миокардиальный фиброз достаточно узкое и отражает в сугубо биохимическом смысле лишь процесс повышенного коллагенообразования, что подробно изложено в главе 1. Поэтому целесообразно рассмотреть взаимосвязь возможных маркеров фиброзирования миокарда со структурно-функциональными показателями ЭхоКС, которые определяют такое важнейшее явление как РМ ЛЖ.

ГЛАВА 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

5.1 Разработка методики прогнозирования фибрилляции предсердий у больных с хронической ишемической болезнью сердца

Прогнозирование развития ФП у больных с хронической ИБС и постинфарктным РМ является одной из важнейших задач медицинской науки и практической кардиологии. Прогнозирование ФП, точная и своевременная диагностика, а также проведение адекватной превентивной терапии позволяют существенно уменьшить частоту развития этого состояния и, соответственно, снизить летальность данной категории больных. Одной из задач нашего исследования являлась разработка математической модели прогнозирования развития ФП у больных хронической ИБС, перенесших ИМ, на основе комплекса статистических данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

При выполнении работы у всех обследованных больных хронической ИБС были подробно рассмотрены и оценены такие клинические явления как геометрическое РМ и коллагенообразование миокарда ЛЖ. РМ ЛЖ оценивалось более чем по 20 универсальным параметрам ЭхоКС, а процесс коллагенообразования в миокарде, и как следствие – его фиброзирование, с помощью определения сывороточной активности ММП1 и ТИМП1 методом ИФА. Согласно дизайну исследования, все перечисленные параметры оценивались у больных с выявленной ФП и без нее с последующим определением статистической значимости различий.

Первоначально нами была оценена степень взаимосвязи признаков, характеризующих РМ с параметрами, отражающими процессы коллагенообразования миокарда по методу корреляции рангов Спирмена, как в группах больных с ФП, так и без нее. Патофизиология процесса коллагенообразования в миокарде ЛЖ, взаимосвязь двух основных биохимических параметров – сывороточных концентраций ТИМП1 и ММП1 в каждой группе больных подробно описано в Главе 4.

Для наглядности взаимосвязи изменений базовых параметров ЭхоКС с миокардиальным фиброзом ЛЖ была использована сывороточная концентрация ТИМП1 в качестве наиболее чувствительного маркера фиброзирования миокарда у больных различными формами хронической ИБС (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена параметров ЭхоКС и сывороточной концентрации ТИМП1 в группах больных

Параметры ЭхоКС	I группа	II группа	III группа	IV группа
МЛРЛП	0,63	-0,18	-0,01	0,12
КДР	0,99	0,99	0,99	0,99
КСР	0,8	0,75	0,8	0,94
КДО	0,93	0,96	0,97	0,99
КСО	0,81	0,79	0,89	0,92
ФВ	-0,78	-0,23	0,01	-0,33
Индекс Tei	0,67	0,24	-0,02	0,27
ПЖО	0,2	-0,74	-0,73	-0,58
ММЛЖ	0,54	0,51	0,2	0,34
ИОМЛЖ	0,11	0,01	0,43	0,43
ОТСЛЖ	-0,39	-0,31	-0,64	-0,67

Примечания: Значения коэффициента корреляции по Spearman оценивали следующим образом: менее 0,4 – связь признаков слабая; от 0,4 до 0,7 – связь признаков умеренной силы; более 0,7 – связь признаков высокой силы. Отрицательные значения коэффициента указывают на обратный характер зависимости: с ростом одного признака, другой закономерно снижается

Менее чувствительный лабораторный параметр сывороточной концентрации ММП1 аналогично был проанализирован нами на предмет наличия корреляционных взаимосвязей (Таблица 5.2.).

Таблица 5.2 – Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена параметров ЭхоКС и сывороточной концентрации ММП1 в группах больных

Параметры ЭхоКС	I группа	II группа	III группа	IV группа
МЛРЛП	-0,62	0,18	0,07	-0,12
КДР	-0,99	-0,99	-0,99	-0,99
КСР	-0,8	-0,75	-0,8	-0,94
КДО	-0,92	-0,96	-0,97	-0,99
КСО	-0,82	-0,79	-0,89	-0,92
ФВ	0,77	0,23	-0,01	0,33

Продолжение таблицы 5.2

Параметры ЭхоКС	I группа	II группа	III группа	IV группа
Индекс Tei	-0,66	-0,24	0,02	-0,28
ПЖО	-0,18	0,74	0,73	0,58
ММЛЖ	-0,53	-0,51	-0,2	-0,34
ИОМЛЖ	-0,12	-0,01	-0,43	-0,43
ОТСЛЖ	0,39	0,31	0,64	0,67

Примечания: Значения коэффициента корреляции по Spearman оценивали следующим образом: менее 0,4 – связь признаков слабая; от 0,4 до 0,7 – связь признаков умеренной силы; более 0,7 – связь признаков высокой силы. Отрицательные значения коэффициента указывают на обратный характер зависимости: с ростом одного признака, другой закономерно снижается

Как видно из данных таблиц, наиболее сильная связь между признаками выявлена в I и II группах больных, где выявлена клинически ДКМП ишемического генеза. В III и IV группах больных с наличием ППИМ также более чем половина признаков демонстрировала высокий уровень взаимосвязи. Анализируя корреляционные взаимоотношения одних и тех же параметров ЭхоКС и сывороточных концентраций ММП1 и ТИМП1, можно сделать вывод об обратном характере взаимосвязи изменений ММП1 и ее ингибитора. Так, при росте значений ТИМП1 закономерно наблюдается снижение показателя сывороточной концентрации ММП1 во всех обследованных группах. Именно такой вывод был сделан нами в Главе 4 на основании изолированного анализа одних лишь значений концентраций маркеров фиброзирования миокарда.

В контексте развития и прогрессирования в течение ряда лет хронической ИБС на фоне сформировавшегося постинфарктного склероза, наличие дилатации ЛЖ само по себе существенно усугубляет клиническое течение основного заболевания, снижает эффективность проводимой терапии. По данным исследований, приведенных в 1 главе, именно у таких больных чаще развивается ФП, быстро прогрессирует ХСН и самая низкая выживаемость в течение 5 лет в структуре заболеваемости различными формами ИБС. Это свидетельствует о необходимости создания индивидуальной прогностической модели ФП у таких больных, равно как и у больных хронической ИБС с ППИМ без дилатации ЛЖ,

так как впервые возникшая ФП у таких больных является основным источником догоспитальной и досуточной летальности.

С учетом того, что степень тесноты взаимосвязи признаков считается высокой при значении коэффициента корреляции свыше 0,7; умеренной – при значении от 0,4 до 0,7, нами был отобран ряд диагностических параметров, отражающих патофизиологическую связь в РМ и коллагенообразовании миокарда.

Однако, для конкретного больного хронической ИБС проведение комплексной оценки множества параметров инструментальных исследований, показателей основных и специальных лабораторных методов исследования с последующей математической оценкой вероятности развития ФП является крайне сложной в практическом отношении задачей. Поэтому для разработки математической модели прогнозирования ФП на основе универсального прогностического алгоритма нами была использована оригинальная методика Е.В.Гублера, позволяющая на основе процесса неоднородной последовательной процедуры распознавания определять вероятность развития того или иного патологического состояния.

Методология математического расчета величин ПК, их суммирования и оценка описаны подробно в Главе 2. Величина ПК выражается в патах и характеризует определенную вероятность развития ФП при наличии предрасполагающего фактора риска возникновения ФП, клинического симптома основного заболевания, градаций изменения в определенных границах базовых параметров ЭхоКС, биохимических и специальных лабораторных показателей.

Для построения прогностической таблицы в группах больных с ФП и без нее была изучена частота встречаемости 28 признаков анамнеза жизни, анамнеза основного заболевания (хроническая ИБС), данных физикального осмотра больного, которые могут иметь патогенетическое или предрасполагающее значение для развития ФП. С использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса была оценена статистическая значимость различий частоты этих признаков у больных с ФП и без нее. В таблице 5.3 представлены полученные результаты.

Таблица 5.3 – Частота встречаемости отдельных клинических признаков у больных с фибрилляцией предсердий и без нее

в абсолютных числах

Признак	Наличие ФП (n=38)	Отсутствие ФП (n=42)	χ^2	p
Мужской пол	15	11	1,06	0,3041
Женский пол	23	31	1,06	0,3041
Возраст до 50 лет	3	4	0,02	0,8897
Курение (в анамнезе)	14	20	0,56	0,4549
Употребление алкоголя (в анамнезе)	13	15	0,01	0,9252
Сахарный диабет (в анамнезе)	11	7	1,09	0,2968
Заболевания легких (в анамнезе)	9	5	1,19	0,2757
Заболевания почек (в анамнезе)	13	14	0,01	0,9448
Заболевания ЖКТ (в анамнезе)	3	10	2,64	0,1045
Наличие АГ	33	37	0,02	0,8855
Расширение границ сердца (перкуторно)	27	16	7,44	0,0064
Наличие явлений застоя	23	10	9,63	0,0019
Горизонтальное положение больного	23	37	6,68	0,0097
Сидячее положение больного, ортопноэ	15	5	6,68	0,0097
Наличие одышки	37	37	1,32	0,2512
Длительность хронической ИБС 1-8 лет	16	38	19,13	0,00001
Длительность хронической ИБС 9-18 лет	22	4	19,13	0,00001
Длительность ХСН в течение 1-3 лет	15	31	8,27	0,004
Длительность ХСН в течение 4-8 лет	23	11	8,27	0,004
ХСН I–IIА стадии	16	32	8,29	0,004
ХСН IIБ–III стадии	22	10	8,29	0,004
ИМТ в границах 20,4-31,4 кг/м ²	10	27	10,09	0,0015
ИМТ в границах 31,5-42,5 кг/м ²	16	13	0,65	0,4218
ИМТ в границах 42,6-57,3 кг/м ²	12	2	8,17	0,0043
Наличие ФК 1-2 по NYHA	8	22	7,07	0,0078
Наличие ФК 3-4 по NYHA	30	20	7,07	0,0078
Наличие ФК 1-2 по шкале ШОКС	13	32	12,63	0,0004
Наличие ФК 3-4 по шкале ШОКС	25	10	12,63	0,0004

Примечание: статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$

Для построения прогностической таблицы нами было решено использовать только признаки, имеющие статистически значимые различия по частоте встречаемости. Для решения этой задачи по методике Е.В.Гублера был проведен

расчет ПК для каждого из признаков и составлена прогностическая таблица. Результаты анализа (величина ПК и степень информативности каждого признака) представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Значения прогностических коэффициентов отдельных клинических признаков, для оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у больных хронической ИБС

№	Признак	Величина ПК	Информативность
1.	Индекс массы тела		
	20,4-31,4 кг/м ²	-1,94	0,37
	31,5-42,5 кг/м ²	+0,67	0,04
	42,6-57,3 кг/м ²	+2,82	0,32
2.	Длительность заболевания ИБС		
	1-8 лет	-1,52	0,18
	9-18 лет	+0,64	0,13
3.	Длительность заболевания ХСН		
	1-3 лет	-1,36	0,23
	4-8 лет	+1,66	0,27
4.	Стадия ХСН		
	I-II А	-1,29	0,22
	II Б-III	+1,93	0,33
5.	Функциональный класс ХСН по NYHA		
	ФК 1-2	-1,75	0,25
	ФК 3-4	+1,10	0,17
6.	Функциональный класс ХСН по шкале ШОКС		
	ФК 1-2	-1,74	0,36
	ФК 3-4	+2,21	0,46
7.	Положение больного в постели во время осмотра		
	горизонтальное, головной конец поднят	-0,82	0,11
	сидя, ортопноэ	+2,60	0,36
8.	Явления застоя (объективно при осмотре)		
	Да	+2,03	0,37
	Нет	-1,43	0,26
9.	Расширение границ сердца при перкуссии		
	Да	+1,35	0,22
	Нет	-1,65	0,27

Согласно методике Е.В.Гублера, принцип работы прогностического алгоритма заключается в суммировании величины ПК и оценки полученного результата по тридцати балльной патометрической шкале: результат находится в диапазоне от -15 до +15. При достижении суммы ПК +7 патов и выше вероятность развития ФП оценивается более 95%. Когда сумма ПК находится в диапазоне от

+5 до +7 патов вероятность развития ФП считается равной 90%. При достижении значения суммы ПК отрицательного значения -7 патов развитие ФП с вероятностью 95% отрицается. Как видно из таблицы, градации одного и того же фактора могут иметь как результирующий эффект для развития ФП (значение ПК положительное), так и протекторный эффект по отношению к возможному развитию ФП (значение ПК отрицательное).

Однако, возможности применения данной прогностической таблицы, составленной лишь по одним факторам риска развития ФП и клиническим симптомам, не позволяют достаточно точно прогнозировать развитие ФП. Поэтому нами было принято решение дополнить прогностическую таблицу данными ЭхоКС и ряда биохимических и специальных лабораторных исследований, которые в отличие от факторов риска в полной мере отражают состояние сердечно-сосудистой системы каждого больного на фоне хронической ИБС, в частности патогенетическую связь процессов геометрического РМ ЛЖ, коллагенообразование в миокарде с последующим фиброзированием, что по данным различных исследований является одним из механизмов развития ФП у больных хронической ИБС. Значения ПК представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Значения прогностических коэффициентов показателей лабораторных и инструментальных исследований, для оценки вероятности развития фибрилляции предсердий у больных хронической ИБС

№	Признак	Величина ПК	Информативность
1.	Сывороточная концентрация ММП1		
	3,300-4,620 нг/мл	+2,67	0,45
	4,621-6,820 нг/мл	-0,82	0,09
	6,821-7,700 нг/мл	-2,07	0,12
2.	Сывороточная концентрация ТИМП1		
	250-750 нг/мл	-1,67	0,37
	751-1250 нг/мл	+2,13	0,44
3.	Сывороточная концентрация К+		
	4,0-4,3 ммоль/л	+1,22	0,13
	4,4-4,6 ммоль/л	-1,73	0,31
	4,7-4,9 ммоль/л	+2,35	0,16

Продолжение таблицы 5.5

№	Признак	Величина ПК	Информативность
4.	Сывороточная концентрация Na ⁺		
	134-139 ммоль/л	+0,60	0,01
	140-145 ммоль/л	-0,30	0,02
5.	Относительная толщина стенки левого желудочка	0,16-0,55	+1,46
		0,56-1,15	-1,34
			0,20
6.	Масса миокарда левого желудочка	141-260 г	-1,65
		261-540 г	+1,19
			0,19
7.	Индекс "объем-масса" левого желудочка	0,14-0,49 мл/г	-1,63
		0,50-1,03 мл/г	+1,90
			0,38
8.	Фракция выброса	27-34 %	+1,99
		35-54 %	+0,70
		55-66 %	-1,77
9.	Индекс Tei	0,46-0,73	-1,46
		0,74-1,08	+1,27
			0,19
10.	Конечный систолический объем левого желудочка	12-77 мл	-1,21
		78-231 мл	+1,12
			0,17
11.	Конечный диастолический объем левого желудочка	44-159 мл	-1,29
		160-333 мл	+1,63
			0,21
12.	Конечный систолический размер левого желудочка	1,83-4,42 см	-1,08
		4,43-7,02 см	+1,46
			0,22
13.	Конечный диастолический размер левого желудочка	3,66-5,80 см	-1,99
		5,81-7,95 см	+1,65
			0,38
14.	Предсердно-желудочковое соотношение	0,579-0,782	+1,56
		0,783-1,258	-1,48
			0,24
15.	Медиально-латеральный размер левого предсердия	3,05-4,64 см	-0,75
		4,65-6,24 см	+1,95
			0,09

Как видно из данных прогностической таблицы, высокие градации показателей ЭхоКС имеют в большинстве своем значительное результирующие действие для развития у больных ФП. Напротив, низкие градации показателей обладают протекторным эффектом, то есть снижают вероятность появления ФП. В целом, возникновение систолической и диастолической дисфункции миокарда

по данным различных исследований способствую присоединению ФП. Как подробно было описано в Главе 3, некоторые типы РМ, ассоциированные с его гипертрофией, носят адаптивный характер. И поэтому высокие градации таких параметров как ОТСЛЖ, ПЖО имеют протекторный эффект, то есть снижают вероятность развития ФП. Также весомый вклад в развитие ФП вносит и дисбаланс в системе ММП: выраженный дефицит активности ММП1 на фоне избыточной активности ТИМП1 способствую развитию ФП.

Практическое применение прогностических таблиц с рассчитанными ПК и последующей оценкой вероятности появления ФП у больного мы продемонстрировали в конкретных клинических наблюдениях.

5.2 Практическое применение методики прогнозирования развития (отсутствия) фибрилляции предсердий у больных хронической ИБС

Сначала нами была подтверждена работоспособность методики на клинических случаях, где больные хронической ИБС, как с наличием ДКМП, так и без нее уже имели ФП, зафиксированную документально.

Клиническое наблюдение №1

Больная Л. 65 лет. Наблюдается в поликлинике в течение 10 лет. Анамнез заболевания: длительность АГ в течение 20 лет, ППИМ с 2012 года, длительность симптомов ИБС (стенокардии напряжения) в течение 3 лет, длительность симптомов ХСН в течение 1 года. Частота госпитализаций в стационар 2 раза в год, причина госпитализаций: декомпенсация состояния на фоне плохо подобранной терапии на амбулаторном этапе.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести, обусловлено проявлениями застойной ХСН. При осмотре обращает внимание: отечность шеи, лица, влажные хрипы в легких, положение в постели с приподнятым головным концом, одышка до 25 в минуту при подъеме на 1 этаж, ЧСС 150 в минуту, дефицит пульса 25 ударов в минуту. Жалобы на кашель, боли в верхней половине живота при физической нагрузке, перебои в работе сердца.

Проведены базовые инструментальные и лабораторные исследования согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также проводилось специальное лабораторное исследование – определены ММП1 и ТИМП1.

Диагноз основного заболевания ИБС был верифицирован в соответствии с результатами коронароангиографии.

Полный клинический диагноз: ИБС, Стенокардия напряжения, ФК 3, ППИМ (с 2012 года). Фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолический вариант. Атеросклероз аорты. Вторичная АГ 2 ст. ХСН ПБ, ФК 3.

Проведена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. Через пять дней состояние больной стабилизировалось, на 10 день больная выписана с улучшением состояния.

Прогностическая значимость данных анамнеза заболевания, объективного статуса, параметров ЭхоКС, биохимических и специальных лабораторных исследований больной Л. были оценены с использованием разработанных нами прогностических таблиц. Полученные результаты представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Прогностическая таблица риска развития фибрилляции предсердий у больной Л.

№	Признак	Величина ПК
1.	Индекс массы тела 49,6 кг/м ²	+2,82
2.	Длительность заболевания ИБС 3 года	-1,52
3.	Длительность заболевания ХСН 1 год	-1,36
4.	Стадия ХСН П Б	+1,93
5.	Функциональный класс ХСН по NYHA ФК 3	+1,10
6.	Функциональный класс ХСН по шкале ШОКС ФК 4	+2,21
7.	Положение больного в постели во время осмотра головной конец поднят	-0,82
8.	Явления застоя (объективно при осмотре) да	+2,03

Продолжение таблицы 5.6

№	Признак	Величина ПК
9.	Расширение границ сердца при перкуссии да	+1,35
10.	Сывороточная концентрация ММП1 5,96 нг/мл	-0,82
11.	Сывороточная концентрация ТИМП1 771 нг/мл	+2,13
12.	Сывороточная концентрация K ⁺ 4,9 ммоль/л	+2,35
13.	Сывороточная концентрация Na ⁺ 139 ммоль/л	+0,60
14.	Относительная толщина стенки левого желудочка 0,62	-1,34
15.	Масса миокарда левого желудочка 411 г	+1,19
16.	Индекс "объём-масса" левого желудочка 0,33 мл/г	-1,63
17.	Фракция выброса 43 %	+0,70
18.	Индекс Tei 0,87	+1,27
19.	Конечный систолический объём левого желудочка 92 мл	+1,12
20.	Конечный диастолический объём левого желудочка 134 мл	-1,29
21.	Конечный систолический размер левого желудочка 4,50 см	+1,46
22.	Конечный диастолический размер левого желудочка 5,30 см	-1,99
23.	Предсердно-желудочковое соотношение 1,15	-1,48
24.	Медиально-латеральный размер левого предсердия 6,10 см	+1,95

Интерпретация результатов:

Сумма всех ПК составила +11,96 балла, что указывает на развитие ФП с вероятностью 99%. В действительности у больной постоянная форма ФП присутствует в течение последних 1,5 лет. Из приведённых нами данных, наибольший интерес представляют именно показатели митральной кардиогемодинамики. Обращает внимание наличие диастолической дисфункции псевдонормального типа в сочетании с систолической недостаточностью, также определяется значительная дилатация ЛП в сочетании с начальной стадией дилатации ЛЖ, при

этом определяется КГДЖ. Анализируя данные специального лабораторного исследования, можно заключить о повышенном коллагенообразовании и фиброзировании миокарда, так как при активности ММП1 близкой к нормальному значению отмечается избыточная активность ее ингибитора. Вероятно, наличие высокой гипертензии и гипертрофии миокарда длительное время служило протекторным фактором развития ФП, однако, дилатация ЛП и ЛЖ, сформировавшие развернутую клиническую картину ДКМП ишемического генеза стали результирующими факторами в развитии ФП, что собственно и наблюдается у больной в течение последних полутора лет.

Клиническое наблюдение №2

Больной С. 55 лет. Наблюдается в поликлинике в течение 12 лет. Анамнез заболевания: длительность АГ в течение 10 лет, ППИМ с 2013 года, длительность симптомов ИБС (стенокардии напряжения) в течение 12 лет, длительность симптомов ХСН в течение 4 лет. Частота госпитализаций в стационар 2 раза в год, причина госпитализаций: декомпенсация состояния на фоне плохо подобранной терапии на амбулаторном этапе.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести, обусловлено проявлениями стенокардии напряжения. При осмотре обращает внимание: бледность лица, кожных покровов, нарушения периферического кровообращения (снижение пульсации на артериях конечностей, симптом ногтевого ложа), положение в постели с приподнятым головным концом, одышка до 27 в минуту при подъеме на 1 этаж, ЧСС 130 в минуту, пульс на лучевой артерии пониженного наполнения, скорый, 110 ударов в минуту, дефицит пульса 25 ударов в минуту, ослабление тонов сердца во всех точках. Жалобы на утомляемость, головокружение, шум в ушах, боли в области сердца при незначительной физической нагрузке (ходьба до 100 метров спокойным шагом), перебои в работе сердца в ночные часы.

Проведены базовые инструментальные и лабораторные исследования согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также проводилось специальное лабораторное исследование – определены ММП1 и ТИМП1.

Диагноз основного заболевания ИБС был верифицирован в соответствии с результатами коронароангиографии.

Полный клинический диагноз: ИБС, Стенокардия напряжения, ФК 3, ППИМ (с 2013 года). Фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолический вариант. Атеросклероз аорты. Атеросклероз сосудов головного мозга. Вторичная АГ 2 ст. ХСН IIА, ФК 3.

Проведена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. Через пять дней состояние больной стабилизировалось, на 10 день больная выписана с улучшением состояния. Значения прогностических коэффициентов представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Прогностическая таблица риска развития фибрилляции предсердий у больного С.

№	Признак	Величина ПК
1.	Индекс массы тела 55,11 кг/м ²	+2,82
2.	Длительность заболевания ИБС 12 лет	+0,64
3.	Длительность заболевания ХСН 4 года	+1,66
4.	Стадия ХСН II А	-1,29
5.	Функциональный класс ХСН по NYHA ФК 3	+1,10
6.	Функциональный класс ХСН по шкале ШОКС ФК 3	+2,21
7.	Положение больного в постели во время осмотра головной конец поднят	-0,82
8.	Явления застоя (объективно при осмотре) нет	-1,43
9.	Расширение границ сердца при перкуссии да	+1,35
10.	Сывороточная концентрация ММП1 4,66 нг/мл	+2,67
11.	Сывороточная концентрация ТИМП1 761 нг/мл	+2,13
12.	Сывороточная концентрация К ⁺ 4,0 ммоль/л	+1,22
13.	Сывороточная концентрация Na ⁺ 146 ммоль/л	+1,04

Продолжение таблицы 5.7

№	Признак	Величина ПК
14.	Относительная толщина стенки левого желудочка 0,45	+1,46
15.	Масса миокарда левого желудочка 303 г	+1,19
16.	Индекс "объём-масса" левого желудочка 0,42 мл/г	-1,63
17.	Фракция выброса 33 %	+1,99
18.	Индекс Tei 0,75	+1,27
19.	Конечный систолический объём левого желудочка 80 мл	+1,12
20.	Конечный диастолический объём левого желудочка 165 мл	+1,63
21.	Конечный систолический размер левого желудочка 4,60 см	+1,46
22.	Конечный диастолический размер левого желудочка 5,10 см	-1,99
23.	Предсердно-желудочковое соотношение 1,03	-1,48
24.	Медиально-латеральный размер левого предсердия 5,10 см	+1,95

Интерпретация результатов:

Сумма всех ПК составила +20,27 балла, что указывает на развитие ФП с вероятностью 99%. В действительности у больного постоянная форма ФП присутствует в течение последних 2,5 лет. Нарушение ритма развилось через три месяца после перенесенного ИМ. Из приведённых нами данных, наибольший интерес представляют именно показатели митральной кардиогемодинамики. Обращает внимание наличие диастолической дисфункции по ригидному типу в сочетании с систолической недостаточностью высокой степени, также определяется значительная дилатация ЛП, но без дилатации ЛЖ, при этом определяется КГЛЖ. Обращает внимание на себя крайне агрессивный вариант нарушения процессов коллагенообразования: очень низкая активность ММП1 на фоне избыточной активности ТИМП1, что говорит об усиленном фиброзе. Вероятно, наличие длительного стажа ИБС в эквиваленте стенокардии напряжения и гипертрофии миокарда,

с дилатацией ЛП и глубокими биохимическими нарушениями процессов коллагенообразования явилось результирующим фактором в развитии у больного ФП, что собственно и наблюдается у больного в течение последних 2,5 лет.

Убедившись в работоспособности нашей методики, мы оценили возможность развития (или ее отсутствия) ФП у больных с различными формами хронической ИБС, которых мы наблюдали в динамике в течение 1,5 лет после определения вероятности возникновения ФП. Результаты также отражены в клинических наблюдениях.

Клиническое наблюдение №3

Больной Е. 57 лет. Наблюдается в поликлинике в течение 7 лет. Анамнез заболевания: длительность АГ в течение 15 лет, ППИМ с 2008 года, длительность симптомов ИБС (стенокардии напряжения) в течение 7 лет, длительность симптомов ХСН в течение 3 лет. Частота госпитализаций в стационар 1 раз в год, причина госпитализаций: декомпенсация состояния на фоне плохой приверженности терапии на амбулаторном этапе.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести, обусловлено проявлениями основного заболевания (ИБС, стенокардия напряжения). При осмотре обращает внимание: гиперемия шеи, лица, твердый, высокий пульс на лучевых артериях, усиление сердечных тонов во всех точках при аускультации положение в постели с приподнятым головным концом, одышка до 22 в минуту при подъеме на 1 этаж, появление болей за грудиной, подъем ЧСС 120 в минуту. Жалобы на боли за грудиной с иррадиацией в обе лопаточные области при незначительной физической нагрузке, перебои в работе сердца, подъем АД до высоких цифр в утренние часы и при незначительной физической нагрузке (ходьба спокойным шагом до 100 метров).

Проведены базовые инструментальные и лабораторные исследования согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также проводилось специальное лабораторное исследование – определены ММП1 и ТИМП1.

Диагноз основного заболевания ИБС был верифицирован в соответствии с результатами коронароангиографии.

Полный клинический диагноз: ИБС, Стенокардия напряжения, ФК 3, ППИМ (с 2008 года). Суправентрикулярная экстрасистолия. Атеросклероз аорты. Вторичная АГ 3 ст. ХСН IIА, ФК 2.

Проведена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. Через пять дней состояние больного стабилизировалось, на 10 день больной выписан с улучшением состояния.

Значения прогностических коэффициентов представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Прогностическая таблица риска развития фибрилляции предсердий у больного Е.

№	Признак	Величина ПК
1.	Индекс массы тела 28,32 кг/м ²	-1,94
2.	Длительность заболевания ИБС 7 лет	-1,52
3.	Длительность заболевания ХСН 3 года	-1,36
4.	Стадия ХСН II А	-1,29
5.	Функциональный класс ХСН по NYHA ФК 2	-1,75
6.	Функциональный класс ХСН по шкале ШОКС ФК 1	-1,74
7.	Положение больного в постели во время осмотра головной конец поднят	-0,82
8.	Явления застоя (объективно при осмотре) нет	-1,43
9.	Расширение границ сердца при перкуссии нет	-1,65
10.	Сывороточная концентрация ММП1 5,26 нг/мл	-0,82
11.	Сывороточная концентрация ТИМП1 607 нг/мл	-1,67
12.	Сывороточная концентрация К ⁺ 4,5 ммоль/л	-1,73
13.	Сывороточная концентрация Na ⁺ 142 ммоль/л	-0,30
14.	Относительная толщина стенки левого желудочка 0,37	+1,46

Продолжение таблицы 5.8

№	Признак	Величина ПК
15.	Масса миокарда левого желудочка 278 г	+1,19
16.	Индекс "объем-масса" левого желудочка 0,61 мл/г	+1,90
17.	Фракция выброса 42 %	+0,70
18.	Индекс Tei 0,92	+1,27
19.	Конечный систолический объем левого желудочка 78 мл	+1,12
20.	Конечный диастолический объем левого желудочка 172 мл	+1,63
21.	Конечный систолический размер левого желудочка 4,20 см	-1,08
22.	Конечный диастолический размер левого желудочка 5,90 см	+1,65
23.	Предсердно-желудочковое соотношение 0,76	+1,56
24.	Медиально-латеральный размер левого предсердия 4,50 см	-0,75

Интерпретация результатов:

Сумма всех ПК составила минус 7,37 балла, что указывает на невозможность развития ФП с вероятностью 95%. Анализируя результаты ЭхоКС можно заключить, что у больного имеет место диастолическая дисфункция псевдонормального типа, дилатация ЛП еще не достигла максимальных значений, а систолическая дисфункция выражена в низкой степени, что, безусловно, является протекторным эффектом, для развития ФП. Имеет место ГЛЖ эксцентрического типа с дилатацией ЛЖ, которая также находится в начальной стадии своего развития (пограничные значения КДР), что является негативным фактором, однако, анализируя, биохимические процессы коллагенообразования, мы видим достаточно стабильный вариант – очень низкий дефицит активности ММП1 на фоне избытка активности ТИМП1, что и явилось мощным протекторным фактором.

Разработка оптимальных рекомендаций по ведению больного на амбулаторном этапе, высокая приверженность лечению, позволили стабилизировать клиническое течение основного заболевания, снизить частоту госпитализаций. Больной

находился на амбулаторном наблюдении в течение 1 года и 6 месяцев. За этот период дважды проводилось суточное холтер-ЭКГ мониторингирование. Суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма зафиксировано не было, следовательно, составленный прогноз на отсутствие возникновения ФП оказался верным.

Клиническое наблюдение №4

Больная М. 59 лет. Наблюдается в поликлинике в течение 1 года. Анамнез заболевания: Больная проживала длительное время в сельской местности, регулярной медицинской помощи на амбулаторном этапе не получала. Больной считает себя длительное время (более 15 лет), длительность АГ не установлена, ППИМ с 2005 года, длительность симптомов ИБС (стенокардии напряжения) в течение 11 лет, длительность симптомов ХСН в течение 10 лет. Частота госпитализаций в стационар 2 раза за последний год, причина госпитализаций: декомпенсация общего состояния и прогрессирование ХСН на фоне отсутствия как таковой регулярной медикаментозной терапии на амбулаторном этапе: самопроизвольный прием нитроглицерина на фоне прогрессирования симптомов стенокардии.

Объективно при осмотре: состояние тяжелое, обусловлено проявлениями основного заболевания (ИБС, стенокардия напряжения). При осмотре обращает внимание наличие явлений застойной ХСН: пастозность шеи, лица, отеки нижних конечностей, увеличение печени по данным физикального осмотра, разнокалиберные хрипы в легких по всем полям (рентгенографически пневмония исключена), твердый, несимметричный, пульс пониженного наполнения на лучевых артериях, ослабление сердечных тонов во всех точках при аускультации, положение в постели с приподнятым головным концом, одышка до 25 в минуту при подъеме на 1 этаж, появление болей за грудиной, снижение ЧСС до 53 в минуту, на ЭКГ единичные экстрасистолы из атриовентрикулярного узла. Жалобы на кашель, боли за грудиной с иррадиацией в обе лопаточные области при незначительной физической нагрузке, перебои в работе сердца, падение АД в утренние часы и при незначительной физической нагрузке, общую слабость, головокружение.

Проведены базовые инструментальные и лабораторные исследования согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также проводилось специальное лабораторное исследование – определены ММП1 и ТИМП1.

Диагноз основного заболевания ИБС был верифицирован в соответствии с результатами коронароангиографии.

Полный клинический диагноз: ИБС, Стенокардия напряжения, ФК 3, ППИМ (с 2005 года). Суправентрикулярная экстрасистолия. Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Вторичная АГ 2 ст. ХСН ПБ, ФК 3.

Проведена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. Через пять дней состояние больной стабилизировалось, на 10 день больной выписан с улучшением состояния.

Значения прогностических коэффициентов представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Прогностическая таблица риска развития фибрилляции предсердий у больной М.

№	Признак	Величина ПК
1.	Индекс массы тела 31,40 кг/м ²	-1,94
2.	Длительность заболевания ИБС 11 лет	+0,64
3.	Длительность заболевания ХСН 10 лет	+1,66
4.	Стадия ХСН П Б	+1,93
5.	Функциональный класс ХСН по NYHA ФК 3	+1,10
6.	Функциональный класс ХСН по шкале ШОКС ФК 3	+2,21
7.	Положение больного в постели во время осмотра головной конец поднят	-0,82
8.	Явления застоя (объективно при осмотре) да	+2,03
9.	Расширение границ сердца при перкуссии есть	+1,35
10.	Сывороточная концентрация ММП1 3,52 нг/мл	+2,67
11.	Сывороточная концентрация ТИМП1 1201 нг/мл	+2,13
12.	Сывороточная концентрация К ⁺ 4,5 ммоль/л	-1,73

Продолжение таблицы 5.9

№	Признак	Величина ПК
13.	Сывороточная концентрация Na ⁺ 145 ммоль/л	-0,30
14.	Относительная толщина стенки левого желудочка 0,37	+1,46
15.	Масса миокарда левого желудочка 378 г	+1,19
16.	Индекс "объем-масса" левого желудочка 0,53 мл/г	+1,90
17.	Фракция выброса 32 %	+1,99
18.	Индекс Tei 0,92	+1,27
19.	Конечный систолический объем левого желудочка 118 мл	+1,12
20.	Конечный диастолический объем левого желудочка 202 мл	+1,63
21.	Конечный систолический размер левого желудочка 5,30 см	+1,46
22.	Конечный диастолический размер левого желудочка 5,90 см	+1,65
23.	Предсердно-желудочковое соотношение 1,011	-1,48
24.	Медиально-латеральный размер левого предсердия 6,12 см	+1,95

Интерпретация результатов:

Сумма всех ПК составила плюс 25,07 балла, что указывает на возможность развития ФП с вероятностью более 99%. Анализируя результаты ЭхоКС можно заключить, что у больной имеет место сочетание систолической и диастолической недостаточности митрального кровотока тяжелой степени. Метрические и объемные параметры кардиогемодинамики указывают на сформировавшуюся ДКМП ишемического генеза: максимальная дилатация ЛП и ЛЖ, имеет место ГЛЖ эксцентрического типа с дилатацией ЛЖ, которая также находится в выраженной стадии своего развития (высокие значения КДР), что является негативным фактором, но более того, анализируя, биохимические процессы коллагенообразования, мы видим достаточно агрессивный вариант – очень высокий дефицит активности ММП1 на фоне огромного избытка активности ТИМП1, что и явилось мощным негативным фактором.

Несмотря на оптимизацию клинического ведения больной на амбулаторном этапе, достижение высокой приверженности лечения; стабилизацию клинического течения ХСН, уменьшение застойных явлений по малому кругу – симптомы основного заболевания уменьшить не удалось, в течение последующего года частота госпитализаций возросла до 3 раз в год. Больная наблюдалась нами на амбулаторном и стационарном этапе в течение 1,5 лет, проводилось трижды холтеровское мониторирование. Через 6 месяцев после прогнозирования риска развития ФП возникла впервые выявленная ФП, брадисистолический вариант, медикаментозная кардиоверсия результата не дала, через год имела место ФП постоянной формы, следовательно, прогнозирования нами развития ФП у больной верно.

Клиническое наблюдение №5

Больной К. 54 лет. Наблюдается в поликлинике в течение 4 лет. Анамнез заболевания: Больным считает себя в течение 5 лет, ПШИМ с 2010 года, длительность АГ в течение 10 лет, длительность симптомов ИБС (стенокардии напряжения) в течение 5 лет, длительность симптомов ХСН в течение 4 лет. Частота госпитализаций в стационар 2 раза в год, причина госпитализаций: декомпенсация общего состояния и прогрессирующая ХСН на фоне нерационально подобранной медикаментозной терапии на амбулаторном этапе.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести, обусловлено проявлениями основного заболевания (ИБС, стенокардия напряжения). Обращает внимание наличие признаков распространенного атеросклероза: гиперемия шеи, лица, бледность нижних конечностей, твердый, пульс пониженного наполнения на лучевых артериях, бедренных височных, усиление сердечных тонов во всех точках при аускультации, положение в постели с приподнятым головным концом, одышка до 25 в минуту при подъеме на 1 этаж, появление болей за грудиной, повышение ЧСС до 113 в минуту, на ЭКГ единичные экстрасистолы из ЛП. Жалобы на боли за грудиной с иррадиацией в обе лопаточные области при физической нагрузке, перебои в работе сердца, повышение АД в утренние часы и при незначительной физической нагрузке, общую слабость, головокружение.

Проведены базовые инструментальные и лабораторные исследования согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также проводилось специальное лабораторное исследование – определены ММП1 и ТИМП1.

Диагноз основного заболевания ИБС был верифицирован в соответствии с результатами коронароангиографии.

Полный клинический диагноз: ИБС, Стенокардия напряжения, ФК 3, ППИМ (с 2010 года). Суправентрикулярная экстрасистолия. Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Вторичная АГ 2 ст. ХСН ПБ, ФК 3.

Проведена терапия в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. Через пять дней состояние больной стабилизировалось, на 10 день больной выписан с улучшением состояния.

Значения прогностических коэффициентов представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Прогностическая таблица риска развития фибрилляции предсердий у больного К.

№	Признак	Величина ПК
1.	Индекс массы тела 48,32 кг/м ²	+2,82
2.	Длительность заболевания ИБС 5 лет	-1,52
3.	Длительность заболевания ХСН 5 лет	+1,66
4.	Стадия ХСН П Б	+1,93
5.	Функциональный класс ХСН по NYHA ФК 3	+1,10
6.	Функциональный класс ХСН по шкале ШОКС ФК 3	+2,21
7.	Положение больного в постели во время осмотра головной конец поднят	-0,82
8.	Явления застоя (объективно при осмотре) нет	-1,43
9.	Расширение границ сердца при перкуссии нет	-1,65
10.	Сывороточная концентрация ММП1 5,52 нг/мл	-0,82
11.	Сывороточная концентрация ТИМП1 756 нг/мл	+2,13
12.	Сывороточная концентрация К ⁺ 4,7 ммоль/л	+2,35

Продолжение таблицы 5.10

№	Признак	Величина ПК
13.	Сывороточная концентрация Na ⁺ 150 ммоль/л	+1,04
14.	Относительная толщина стенки левого желудочка 0,37	+1,46
15.	Масса миокарда левого желудочка 378 г	+1,19
16.	Индекс "объём-масса" левого желудочка 0,61 мл/г	+1,90
17.	Фракция выброса 34 %	+1,99
18.	Индекс Tei 0,92	+1,27
19.	Конечный систолический объём левого желудочка 108 мл	+1,12
20.	Конечный диастолический объём левого желудочка 150 мл	-1,29
21.	Конечный систолический размер левого желудочка 5,10 см	+1,46
22.	Конечный диастолический размер левого желудочка 4,11 см	-1,99
23.	Предсердно-желудочковое соотношение 1,011	-1,48
24.	Медиально-латеральный размер левого предсердия 5,12 см	+1,95

Интерпретация результатов:

Сумма всех ПК составила плюс 16,58 балла, что указывает на возможность развития ФП с вероятностью более 99%. Анализируя результаты ЭхоКС можно заключить, что у больного имеет место выраженное сочетание систолической и диастолической недостаточности митрального кровотока средней степени. Метрические и объёмные параметры ЭхоКС указывают на формировавшуюся недостаточность ЛЖ ригидного типа, с перегрузкой объёмом уже дилатированного ЛП, имеет место КГЛЖ без дилатации ЛЖ, что является протекторным фактором, но, анализируя, биохимические процессы коллагенообразования, мы видим достаточно нестабильный вариант – очень небольшой дефицит активности ММП1 на фоне огромного избытка активности ТИМП1, что и явилось мощным негативным фактором.

Оптимальные клинические рекомендации по ведению больного на амбулаторном этапе, высокая приверженность лечению, позволили стабилизировать клиническое состояние. Больной наблюдался нами на амбулаторном и стационарном этапе в течение 1,5 лет, проводилось трижды холтер-ЭКГ мониторирование. Через 6 месяцев после прогнозирования риска развития ФП возникла впервые выявленная ФП, тахисистолический вариант, медикаментозная кардиоверсия результата не дала, через год имела место ФП постоянной формы, следовательно, прогнозирование нами развития ФП у больного верно.

Таким образом, в данной главе мы продемонстрировали вполне работоспособную, имеющую перспективы для дальнейшего развития, полноценную математическую модель прогнозирования ФП у больных ИБС с постинфарктным РМ в течение ближайшего периода жизни (до 1 года). Как показывают приведённые нами клинические наблюдения, модель органично функционирует и с математической точки зрения, и с позиций современной клинической медицины.

С точки зрения математических аспектов понимания работы модели, ФП – это одно из частных явлений, которые продуцирует огромная среда. Под средой понимается основное заболевание – хроническая ИБС. В нашей работе охватываются четыре клинических варианта течения хронической ИБС с постинфарктным РМ. Но каждый больной с тем или иным клиническим вариантом хронической ИБС имеет уникальное и неповторимое сочетание симптомов, инструментальных, физикальных и лабораторных параметров, характеризующих его состояние. Все эти параметры как продуцируются самой средой, так и являются ее составной частью. Каждый параметр имеет свою информативность, устраняя неопределенность среды, а в нашем конкретном случае указывает на развитие ФП с той или иной долей вероятности. Очевидно, что, чем больше информативных параметров, тем выше определенность среды и вероятность развития ФП.

С точки зрения современной клинической медицины, работа нашей модели также обоснована. Действительно, для того чтобы только предположить такой сценарий развития основного заболевания с последующим присоединением ФП

у конкретного больного, необходима всесторонняя и глубокая оценка функциональных параметров сердечно-сосудистой системы, изучение характера пространственного РМ, биохимических процессов коллагенообразования миокарда, что, безусловно, возможно только в условиях современного специализированного клинико-диагностического центра с развитой цифровой системой коммутации медицинских данных.

Перспективы дальнейшего развития нашей модели также основаны на современном клинико-диагностическом подходе в лечении хронической ИБС. При наличии благоприятной экономической обстановки в клинико-диагностических лечебных учреждениях вероятность прогнозирования развития ФП может быть значительно повышена при использовании таких информативных в прогностическом отношении биохимических параметров как ММП9, ММП3, концевой телопептид коллагена I типа, мозговой натрийуретический пептид.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из самых распространенных заболеваний системы органов кровообращения является ИБС, в значительной степени определяющая уровень летальности во всей популяции больных с данной патологией. Причем, 50 процентов летальности приходится на быстро прогрессирующую ХСН, развитие которой является закономерным итогом длительной многолетней ишемии миокарда. Таким образом, медико-социальную значимость ИБС трудно переоценить. Именно поэтому наша работа и посвящена изучению различных клинических форм хронической ИБС, а именно клиническим вариациям у больных, перенесших ИМ. Работа освещает такие клинические явления как постинфарктное РМ ЛЖ, вторичную ДКМП ишемического генеза и ФП.

За последнее двадцатилетие произошла полная переоценка механизмов патогенеза развития и дальнейшего прогрессирования ИБС у больных, перенесших ИМ. Адаптивные возможности миокарда в условиях многолетней хронической ишемии, ведущие к быстрому или медленному прогрессированию ХСН, всецело определяются с позиции всестороннего изучения РМ.

Феномен ишемического РМ рассматривается современной наукой как сложный и многоступенчатый процесс структурных и функциональных изменений ЛЖ. Ишемическое РМ запускается задолго до манифестации клинических проявлений ХСН и сопровождает их в течение всего периода течения основного заболевания – ИБС. С одной стороны понимания РМ, это макроскопические явления изменения геометрической конфигурации ЛЖ в условиях хронической ИБС, что заключается в увеличении массы миокарда и дилатации ЛЖ и ЛП, систолической и диастолической дисфункции, приводящих к ухудшению качества жизни и выживаемости больных. С другой стороны, это взаимодействие сложнейших биохимических механизмов интерстициального фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов и их апоптоза. В основе которых лежит кооперация клеточных и гуморальных факторов. К ним относят: регуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, мозговой и предсердный натрийуретический пептид, цито-

кины макрофагов очага иммунного воспаления постинфарктной некробиотической зоны, а также различные, генетически обусловленные предрасполагающие факторы к дисбалансу данных регуляторных систем, о которых сообщает последнее десятилетие многие отечественные исследователи.

Такое мультимодальное взаимодействие определяет ключевой процесс коллагенообразования миокарда, лежащий в основе постинфарктного РМ. Большинство отечественных и зарубежных исследователей отметили главенствующую роль в регуляции коллагенообразования белков-регуляторов матриксных металлопротеиназ, в частности матриксной ММП1 и ее эндогенного тканевого ингибитора. Немногочисленные данные исследователей о дисбалансе в соотношении экспрессии сывороточной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора, при различной патологии сердечно-сосудистой системы, как врожденной, так и приобретенной, дали нам основание изучить в нашей работе всестороннюю связь макроскопических процессов РМ при различных формах хронической ИБС с биохимическими аспектами нарушения процессов коллагенообразования. Изученные данные о связи уровней сывороточных концентраций ММП1 с интенсивностью интерстициального фиброза миокарда позволили сделать нам предположение о возможной связи парной активности ММП1 и ТИМП1 с изменениями базовых параметров ЭхоКС, описывающих процесс ишемического РМ. Исходя из этого была сформулирована и цель работы – оценить прогностическую значимость ММП1 и ее тканевого ингибитора в развитии ФП у пациентов с ДКМП и без нее.

Наше исследование проводилось на базе терапевтического отделения ГБУЗ АО "Городская клиническая больница №4" г.Астрахани. В исследование вошло 80 больных с хроническими формами ИБС. В том числе: больные, перенесшие ИМ – 22 человека; больные, перенесшие ИМ с различными формами ФП – 17 человек; больные с ДКМП ишемического генеза – 20 человек и больные с ДКМП ишемического генеза с различными формами ФП – 21 человек. Группу контроля составили 30 соматически здоровых лиц, проходивших диспансерное наблюдение в поликлиническом отделении.

Мы проанализировали состав исследуемых групп, так как различия по половому, возрастному составу, наличию сопутствующей патологии могли отразиться

на величине исследуемых показателей. В нашем исследовании группы больных с хроническими формами ИБС и в контрольной группе не имели существенных различий по среднему возрасту, соотношению мужчин и женщин, частоте выявления АГ и ХСН. Спектр лекарственной терапии, которую получали больные при поступлении в стационар при декомпенсации ИБС был идентичен согласно общепринятым клиническим рекомендациям ведения пациентов с ИБС и ХСН.

Всем больным, а также лицам из контрольной группы было проведено базовое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. А также проводилось эхокардиоскопическое исследование основных параметров кардиогемодинамики и количественное определение сывороточной концентрации ММП1 и ТИМП1 методом ИФА.

Статистический анализ результатов клинического обследования больных, их жалоб, данных анамнеза и объективного статуса, результатов стандартных биохимических исследований крови, не выявил существенных различий этих показателей у пациентов из разных исследуемых групп. Исключение составили показатели электролитов (K^+ и Na^+), по которым были получены значимые различия при сравнении больных с наличием ФП со смежными группами, где ФП отсутствовала. Проведенное исследование показало, что рутинные методы клинического обследования пациентов, стандартные биохимические исследования крови, в том числе традиционные маркеры некробиоза миокарда, не позволяют в полной мере оценить тяжесть состояния больных с хронической ИБС и определить вероятность развития у них ФП. Для решения этого вопроса необходимо проведение дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты исследования сывороточных уровней ММП1 в обследованных группах показали, что наибольший дефицит ММП1 обнаружен у больных с сформировавшейся ДКМП ишемического генеза. Так средние значения ММП1 у больных, перенесших ИМ с наличием ДКМП и ФП на 35,4% ниже, чем в группе контроля, что соответствует самому низкому значению среди всех обследованных лиц. В группе больных, перенесших ИМ с ДКМП также средний уровень ММП1 был ниже на 26,4% по сравнению с группой контроля, причем данные достоверно различались как между собой, так и с группой контроля ($p < 0,001$).

Среди больных без ДКМП уровни ММП1 были сопоставимы со средним уровнем в группе контроля, так у больных, перенесших ИМ в среднем на 4,8% ниже, в группе больных, перенесших ИМ с наличием ФП на 10,5% ниже. Причем, данные достоверно не различались как между обеими группами, так и по сравнению с группой контроля ($p=0,061$).

Уровни ТИМП1 также были исследованы во всех группах больных с ИБС. Оказалось, что средние значения концентрации ТИМП1 превышают средний уровень в группе контроля и весь диапазон значений данного показателя для здоровых лиц по данным литературы. Наиболее высокие показатели отмечаются у больных с ДКМП. Так у больных, перенесших ИМ с ДКМП и ФП ТИМП1 в среднем выше в 4,56 раза, в группе больных с ДКМП без ФП в 3,57 раза относительно контрольной группы. У перенесших ИМ без ФП, средний уровень ТИМП1 выше в 2,0 раза, а у больных с развившейся ФП в 1,85 раза по сравнению с группой контроля. Во всех четырех группах больных с хронической ИБС данные отличались от контрольной группы статистически достоверно ($p<0,001$). Показателен и тот факт, что диапазон значений ТИМП1 в каждой группе больных не просто отличается от показателей контрольной группы, но и имеет большую вариативность значений от минимального уровня до максимального уровня концентрации ТИМП1, чего нельзя сказать о показателе ММП1, где диапазон значений маловариативен и плотно сосредоточен вокруг среднего значения.

Учитывая неразрывную физиологическую связь обоих рассмотренных нами показателей в рамках процесса коллагенообразования миокарда, нами был сделан ряд предположений. Уровень сывороточного ТИМП1 наиболее чувствителен и достоверен в качестве маркера фиброза миокарда при хронической ИБС в контексте системы коллагеназа-ингибитор коллагеназ, так как уровень ТИМП1 всегда достоверно выше при любом клиническом варианте хронической ИБС из рассмотренных нами, чем в группе контроля. ММП1 только одна из коллагеназ наряду с ММП3 и ММП9, также контролирующая синтез коллагена в миокарде. Достоверно подтвержденный дефицит активности ММП1 отмечается только у

больных ИБС с ДКМП. Следовательно, ведущая роль в предлагаемой нами системе прогнозирования развития ФП у больных хронической ИБС была отведена именно изменению уровня ТИМП1, роль ММП1 вторична и ограничена.

Следующая часть нашей работы была посвящена пониманию феномена ишемического РМ в макроскопическом аспекте, то есть изучению нарушений кардиогемодинамики. Действительно, именно изменение доплеровских параметров митрального кровотока в совокупности с изменениями толщины стенок ЛЖ, ЛП и МЖП, лежат в основе как диастолической, так и систолической дисфункции сердца. При анализе значений показателей объемного кровотока в раннюю и позднюю диастолу ЛЖ, их соотношение, а также ВИР ЛЖ у больных, перенесших ИМ, как с наличием ФП (IV группа), так и без нее (III группа), были получены данные, свидетельствующие о наличии у них ригидного типа диастолической дисфункции. Действительно, как показано в таблицах, средние значения скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ уменьшались относительно группы контроля: на 29,6% в III группе, на 18,5% в IV группе. Закономерно и ВЗЕ пролонгировалось выше нормы: на 16,8% и 11,3% соответственно. Продолжительность изоволюметрической релаксации ЛЖ также удлинилась на 45,8% и 13,5% в III и IV группе. Скорость кровотока в позднюю диастолу ЛЖ (систола ЛП) увеличилась в обеих группах относительно группы контроля в среднем на 28,6% и 27% соответственно. При сравнении между III и IV группами, показатели скоростей кровотока статистически между собой не различались, а временные показатели имели существенные статистические различия. Обобщая сравнительный анализ показателей объемного кровотока в группах больных, перенесших ИМ, независимо от наличия у них ФП, в рамках понимания стадийности процессов РМ, мы сделали предварительный вывод о значительной гипертрофии ЛЖ и ЛП, ведь фактически наполнение ЛЖ в диастолу происходит за счет систолы ЛП, что укладывается в определения ригидного типа диастолической дисфункции.

По такому же принципу мы проанализировали характер нарушений трансмитрального кровотока в группах пациентов с ДКМП. Принимая во внимание, что эти пациенты, как из III и IV групп, также перенесли ИМ, имели высокую

частоту госпитализаций за год в виду неправильно подобранной терапии основного заболевания и современные представления о стадийности прогрессирования диастолической дисфункции при ишемическом РМ, нами был определен псевдонормальный характер диастолической дисфункции в I и II обследованных группах. Действительно, значения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения в обеих группах как видно из таблиц отличались в среднем не более, чем на 15% от группы контроля. При наличии и отсутствии ФП у пациентов эти показатели статистически достоверных различий при сравнении между собой не имели ($p > 0,05$), но с группой контроля отличались существенно ($p < 0,05$). Однако, показатели времени замедления раннего диастолического наполнения существенно были ниже, по сравнению с группой контроля – на 21,1% во II группе и на 20,9% в I группе, статистические различия были аналогичными показателям пиковых скоростей. Такое скорое диастолическое наполнение ЛЖ объясняется нарастающей преднагрузкой остаточным объемом расширенного ЛЖ и систолической недостаточностью дилатированного ЛП, так как вклад ЛП на поздней диастоле ЛЖ почти отсутствует.

Поскольку деятельность сердца в системе кровообращения оценивается по систолической и диастолической функции, то для целостной клинической оценки функционального состояния миокарда всех четырех групп пациентов мы использовали глобальный функциональный Index Tei. Полученные показатели статистически значимо различались между собой во всех обследованных группах ($p < 0,05$). Так, у пациентов с наличием ишемической ДКМП систоло-диастолическая функция снижена более чем в 2 раза: на 146% в I группе и на 138% во II группе. Среди пациентов, перенесших ИМ без развития ДКМП, также имеется снижение функции на 67,6% в III группе и на 64,9% в IV группе.

Литературные данные о тесной обратной корреляции глобального функционального Index Tei и ФВ, отражающей систолическую функцию ЛЖ у больных с хронической ИБС, позволили нам провести такой анализ. Действительно, нами также были получены убедительные результаты по всем группам, что отражено в таблице. У больных с ДКМП I и II группах ФВ снижена в среднем 35,83% по

сравнению с группой контроля, в III и IV группах ФВ снижена на 9,03%, но находится в пределах нормальных значений. На наш взгляд, оба этих индекса (ФВ и Index Tei) отражают реальную картину нарушения функции миокарда и должны использоваться при разработке прогностической модели развития ФП.

Так как в основу ФВ положены метрические и объемные параметры ЛЖ, то следующим логическим шагом стало всестороннее изучение геометрической конфигурации ЛЖ, чтобы непосредственно выявить измененные метрические параметры функционально неполноценного ЛЖ больных с хронической ИБС, что большинством исследователей понимается как определение геометрического типа РМ ЛЖ.

Роль ЛП в механизме диастолической дисфункции при хронической ИБС, описанная нами выше, позволила описать дополнительно ПЖО, по сути, дополнительно вычисленный метрический индекс на основе размеров КДР ЛЖ и МЛРЛП. Действительно, ригидный тип диастолической дисфункции ЛЖ, выявленный в III и IV группах, характеризуется значительной гипертрофией миокарда ЛП с его перегрузкой объемом. Значительно увеличенный МЛРЛП, нормальный или незначительно увеличенный КДР ЛЖ приводят к высоким значениям показателя ПЖО. В группах лиц, перенесших ИМ, наличие ФП в IV группе не оказывало влияния на данный показатель (статистически значимых различий между III и IV группами не было, но значимые различия при сравнении с группой контроля каждой из групп), хотя в III группе показатель в среднем превышал норму на 10,1%, в IV – на 23,4%. Иная картина в I и II группах, где компенсаторная роль ЛП сводится к минимуму, так как его дилатация и гипертрофия уже достигли максимума, а ЛЖ вовлечен в начинающую дилатацию. Здесь, на фоне псевдонормализации кровотока, напротив значение ПЖО ниже нормы группы контроля или в ее пределах. Наличие ФП, также существенно не оказывает влияния на этот показатель (статистических значимых различий между группами больных с ДКМП не было, но отмечены при сравнении с группой контроля). В среднем ПЖО в I группе ниже нормы только лишь на 4%, а во II группе весь диапазон значений показателя укладывается в норму. Одновременно высокие значения МЛРЛП и КДРЛЖ у больных с ДКМП приводят к нормальным или

даже заниженным показателям ПЖО, что делает его не иллюстративным, лишенным возможности самостоятельного применения без учета других метрических параметров ЭхоКС для оценки состояния больного. Однако, при анализе значений ПЖО между смежными группами больных с наличием ФП и без нее, были получены значимые статистические различия. С учетом задач работы и комплексной оценки РМ – ПЖО можно включить в качестве диагностического параметра будущей прогностической модели.

В ходе нашей работы по изучению геометрического РМ ЛЖ у обследованных больных с хронической ИБС было решено сразу две задачи. Во-первых, это анализ встречаемости одних и тех же типов РМ в зависимости от наличия у больных ФП, а во-вторых, это выявление наиболее значимых в статистическом аспекте метрических параметров ЭхоКС, которые непосредственно эти геометрические типы РМ и определяют. Параметры, которые не несли диагностической ценности и не имели статистически значимых различий при сравнении больных с наличием ДКМП и ФП в этом разделе упоминаться не будут.

ГЛЖ, как самый универсальный адаптивный механизм при ишемическом РМ независимо от вида и степени систоло - диастолической дисфункции мы выявили абсолютно во всех обследованных группах больных. Увеличенная ММЛЖ определялась у 80% и 90,47% больных с ДКМП I и II групп соответственно; у 63,36% и 52,94% больных без ДКМП из III и IV групп. Причем, наличие или отсутствия ДКМП как группированного признака для сравнения частот встречаемости ГЛЖ не вносило значимых статистических различий между I - II группами, III - IV группами, а наличие или отсутствие ФП в качестве группировочного признака, наоборот, выявило значимые различия в частотах встречаемости ГЛЖ между I-III и II-IV группами.

Аналогичная картина определяется при статистическом анализе значений ММЛЖ, которые и определяют ГЛЖ: ММЛЖ в среднем выше на 43,9% у мужчин, 51,7% у женщин в I и II группах по сравнению с III и IV, но статистически значимые различия проявляются только при сравнении групп с наличием или отсутствием ФП. В связи с этим, ММЛЖ включена нами как значимый параметр для составления будущей прогностической модели.

В соответствии с общепринятым пониманием РМ при ГЛЖ мы выделяли дополнительно КГЛЖ и ЭГЛЖ с его дилатацией. Так, в группах больных, перенесших ИМ с наличием ДКМП ЭГЛЖ с его дилатацией, определялась в среднем у 63,5% больных, КГЛЖ только у 24,5% больных. Такая геометрическая конфигурация ЛЖ вполне объясняется высокими значениями КДР ЛЖ. В I и II группах этот параметр статистически значимо был выше в среднем на 43,6%, чем у больных без ДКМП в III и IV группах. Среди больных, перенесших ИМ, КГЛЖ определялась у 50,1% лиц. Наличие у больных ФП во II и IV группах повышала статистическую значимость различий при сравнении частот встречаемости этих подтипов ГЛЖ до существенного уровня ($p < 0,05$). Исходя из этого, нами при разработке прогностической модели ФП также использовались такие параметры, как ОТСЛЖ и КДРЛЖ, поскольку они применяются в расчетах для детального описания РМ при ГЛЖ.

На геометрические типы РМ, несвязанные с ГЛЖ у больных, перенесших ИМ с наличием ДКМП приходилось в среднем 14,75% случаев, причем это было КРМЛЖ (II тип). В группах больных, перенесших ИМ без ДКМП на долю таких типов РМ пришлось в среднем 47,5%. Они были представлены КРМЛЖ, ИГМЖП, НГЛЖ. Частоты встречаемости этих типов не имели значимых статистических различий при сравнении по наличию ДКМП и ФП. Если не принимать во внимание малое число наблюдений в каждой группе, такую ситуацию можно объяснить широтой адаптивных механизмов, различным расположением очага кардиосклероза относительно стенок ЛЖ.

Тот факт, что в среднем 23% больных среди лиц, перенесших ИМ, имели НГЛЖ, никак нельзя объяснить вышеизложенными данными. Вероятно, такое явление развивается вследствие высокой экспрессии кардиопротективных цитокинов, низкой иммунной реактивности в отношении очага кардиосклероза. Изучение этого явления планируется нами в будущем. Выполнение этой задачи в конечном итоге дало понять, что ассоциировать конкретно какой-то определенный тип РМ с наличием или отсутствием ФП невозможно, но для этой цели в прогностическом аспекте можно использовать конкретные параметры ЭхоКС, которые определяют РМ.

Дополнительно среди множества параметров ЭхоКС нами был проведен поиск наиболее ценных в прогностическом плане в отношении ФП, то есть целенаправленно отбирались те показатели, где статистическая значимость при сравнении повышалась при наличии у больного ФП. Таким образом, были отобраны ИОМ ЛЖ, показавший такие же статистически значимые различия, как и ММЛЖ; КСР ЛЖ и КСО ЛЖ, которые математически сопряжены с ФВ, отражающей систолическую дисфункцию ЛЖ.

Перед разработкой прогностической модели ФП у больных, перенесших ИМ, мы логически объединили все изученные явления в патофизиологическую модель миокардиального фиброза у больных, перенесших ИМ, при котором может вероятно развиваться ФП. Для этого мы связали логически процессы коллагенообразования в миокарде, которые в нашей работе определяются системой протеиназа-ингибитор и макроскопические аспекты РМ ЛЖ при ИБС – фактически ГЛЖ и его дилатацию. Для этого была построена корреляционная матрица с расчетом коэффициентов корреляции по Спирмену. Оказалось, что все показатели ЭхоКС, отмеченные нами выше, как необходимые в прогностическом плане, имели тесную сильную связь с системой протеиназа-ингибитор.

Для повышения точности прогноза мы включили в прогностические таблицы дополнительно еще и признаки, определяемые анамнестическими данными по основному заболеванию и некоторые данные физикального осмотра, что очень важно в практическом аспекте, так как длительность основного заболевания, степень тяжести ХСН, некоторые данные, получаемые при физикальном осмотре и базовом лабораторном обследовании больного будут известные уже в первые сутки нахождения его в стационаре, а на выполнение и оценку ЭхоКС и специального лабораторного исследования уйдет около трех суток. Нами было проанализировано более 20 параметров, включающих данные анамнеза и физикального осмотра, но при анализе частот встречаемости у больных, перенесших ИМ с наличием ФП и без нее, мы отобрали только 9 параметров, которые имели статистически значимые различия. Примечательно, что среди всех базовых общеклинических и биохимических лабораторных исследований, выполняемых больным при поступлении в стационар, в прогностическом

плане ценность представляли только сывороточные уровни Na^+ и K^+ . Остальные 13 параметров, включенных нами в прогностическую таблицу, представляли уровни активности ТИМП1 и ММП1 и 11 параметров ЭхоКС.

Для простоты понимания и интерпретации данных прогноза терапевтами и кардиологами по прогностическим таблицам на основании созданной нами патофизиологической модели миокардиального фиброза мы определили три основных сценария развития событий в течении ближайшего календарного года у больных, перенесших ИМ.

Первый – агрессивный миокардиальный фиброз, самый прогностически неблагоприятный. Характеризуется очень высокой экспрессией ТИМП1 в сочетании с крайне низкой активностью ММП1, что ведет к интенсивному синтезу коллагена, который не разрушаясь, заполняет все межклеточное пространство сократительного миокарда. При этом у таких больных появляется псевдонормализация кровотока, приводящая к геометрической конфигурации сердца близкой к ДКМП. В данном случае вероятность развития ФП составит 99%

Второй – умеренный миокардиальный фиброз, прогностически более благоприятный. Характеризуется сохранением нормальной активности ММП1, при высокой экспрессии ее ингибитора. Это означает, что синтез коллагена не так интенсивен и он может частично деградировать и не препятствовать адекватной ГЛЖ, что сопровождается его ригидностью и утолщением передней и задней стенки. Здесь вероятность развития ФП всегда выше 50%, но не превысит 75%.

Третий – сбалансированный уровень миокардиального фиброза, самый безопасный. Характеризуется нормальными значениями активности как ТИМП1, так и ММП1. Очаг фиброза ограничивается постинфарктной ишемизированной зоной, компенсаторная ГЛЖ носит умеренный характер. Здесь вероятность развития ФП отрицательная, так как имеют место быть протекторный факторы, предотвращающие прогрессирование ишемического РМ.

Все три сценария были проверены на возможность реализации при помощи разработанных прогностических таблиц, так как наблюдение за больными продолжалось в течение года. Прогностическая модель развития ФП у больных, перенесших ИМ, оказалась работоспособной.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что результаты клинических наблюдений в совокупности с проведением стандартных биохимических исследований крови позволяют оценить степень тяжести и выраженности проявления ХСН у больных с хронической ИБС. Доказаны значимые различия между уровнями концентраций электролитов натрия и калия в группах больных с фибрилляцией предсердий и без нее.
2. Анализ уровней активности матриксной металлопротеиназы-1 и ее эндогенного тканевого ингибитора показал высокую экспрессию тканевого ингибитора у всех больных с ИБС. Доказано, что его максимальная активность отмечалась у больных с дилатационной кардиомиопатией, а изменения в активности матриксной металлопротеиназы-1 носят взаимообратный характер – наименьший уровень выявлен у больных с дилатационной кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий.
3. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и параметрами ЭхоКС, определяющими тип ремоделирования миокарда: КДРЛЖ $r=+0,99$; ММЛЖ $r=+0,54$; Индекс Tei $r=+0,67$.
4. Созданные прогностические таблицы, основанные на анализе наиболее чувствительных клинико-лабораторных и инструментальных данных, позволяют прогнозировать развитие фибрилляции предсердий у больных с хронической ИБС в краткосрочной перспективе до 1 года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать для определения геометрического типа ремоделирования миокарда всем больным с ИБС, перенесшим инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев, один раз в год проводить эхокардиоскопию с расчетом следующих параметров: масса миокарда левого желудочка, конечный диастолический размер левого желудочка, относительная толщина межжелудочковой перегородки, относительная толщина задней стенки и стенок миокарда левого желудочка, предсердно-желудочковое соотношение. При выявлении признаков гипертрофии миокарда левого желудочка рекомендуется один раз в год проводить прогнозирование развития у больных фибрилляции предсердий с использованием предложенной 24-факторной математической модели.
2. Рекомендовать дважды в год (с интервалом 6 месяцев) проводить всем больным с ишемической болезнью сердца, перенесшим инфаркт миокарда, независимо от степени выраженности ХСН и частоты госпитализации в стационар определение сывороточной активности тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 методом иммуноферментного анализа.
3. При выявлении уровня сывороточной активности тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 выше 250,0 нг/мл всем больным необходимо одновременно провести определение уровня активности матриксной металлопротеиназы-1.
4. Рекомендуется проводить больным с ишемической болезнью сердца, перенесшим инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев для определения вероятности развития фибрилляции предсердий с использованием предложенной 24-факторной математической модели, при одновременном выявлении в одном образце сыворотки крови активности тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 выше 250,0 нг/мл и матриксной металлопротеиназы-1 ниже 5,67 нг/мл.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

У больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, исследование биомаркеров интерстициального фиброза и коллагенобразования миокарда левого желудочка методом иммуноферментного анализа является перспективным и относительно доступным в финансовом и техническом аспекте средством диагностики дезадаптивного ремоделирования сердца. Последующее изучение активности регуляторов обмена интерстициального коллагена: матриксной металлопротеиназы-3; матриксной металлопротеиназы-9 и с-концевого телопептида коллагена I типа одновременно с оценкой активности тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных типов ремоделирования миокарда, а также позволяет расширить представления о патофизиологических механизмах возникновения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
ВЗЕ	– время замедления ранней релаксации левого желудочка
ВИР	– время изоволюметрического расслабления левого желудочка
ВМ	– внеклеточный матрикс миокарда
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ	– гипертрофия миокарда левого желудочка
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ДЛЖ	– дилатация левого желудочка
ИГМЖП	– изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки
ИММ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИОМ	– индекс объем-масса миокарда левого желудочка
КГЛЖ	– концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка
КДО	– конечный диастолический объем левого желудочка
КДР	– конечный диастолический размер левого желудочка
КРМЛЖ	– концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка
КСО	– конечный систолический объем левого желудочка
КСР	– конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ММП	– матриксные металлопротеиназы
ММП1	– матриксная металлопротеиназа-1
МЛРЛП	– медиально-латеральный размер левого предсердия
НГЛЖ	– нормальная геометрия левого желудочка

ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОТМЖП	– относительная толщина межжелудочковой перегородки
ОТСЛЖ	– относительная толщина стенки левого желудочка
ПЖО	– предсердно-желудочковое соотношение
ПК	– прогностический коэффициент
ПШИМ	– перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
РКО	– Российское кардиологическое общество
РМ	– ремоделирование миокарда
ТЗС	– толщина задней стенки левого желудочка
ТИМП	– тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
ТИМП1	– тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
УО	– ударный объем сердца
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ФУ	– фракция укорочения волокон миокарда
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭГЛЖ	– эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка
ЭхоКС	– эхокардиоскопия
АСС	– Американский кардиологический колледж
АНА	– Американская ассоциация сердца
ЕАСТS	– Европейская ассоциация кардиотрансплантологов
ЕНРА	– Европейская ассоциация аритмологов
ESC	– Европейское общество кардиологов
GCP	– стандарты надлежащей клинической практики
NYHA	– Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации / Ф.Т. Агеев [и др.]. // Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.
2. Акимова, Е.В. Ассоциации распространенности стресса на работе и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции / Е.В. Акимова, М.И. Бессонова, В.В. Гафаров. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, №4. – С. 70-76.
3. Алаева, Е.Н. Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике по данным первого Российского регистра: автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.05. – Москва, 2014. – 25 с.
4. Амосова, Е.Н. Кардиомиопатии: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2012. – С. 154-184.
5. Беленков, Ю.Н. Кардиология: Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1232 с.
6. Беленков, Ю.Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Consilium Medicum. – 2002. – Т.4, № 3. – С.16-27.
7. Бершова, Т.В. Возможные механизмы и патофизиологическая значимость апоптоза в патогенезе хронической сердечной недостаточности у детей и подростков / Т.В. Бершова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №3. – С. 21-27.
8. Бойцов, С.А. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения / С.А. Бойцов, А.М. Калинина, П.В. Ипатов // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 11-19.
9. Бойцов, С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира / С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2013. – № 16 (5). – С. 9-19.

10. Бойцов, С.А. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов / С.А. Бойцов, М.В. Дерюгин // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т.4, №3. – С.117-124.
11. Бокерия, Л.А. Оценка ремоделирования левого желудочка: учебное пособие для врачей / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, И.И. Аверина, М.И. Берсенева. – М.: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. – 36 с.
12. Вайханская, Т.Г. Новая система MOGE(S) классификации кардиомиопатий / Т.Г. Вайханская // *Медицинские новости*. – 2014. – № 11. – С. 13-19.
13. Власенко, М. А. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / М.А. Власенко [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т.19, №2. – С.322-327.
14. Гасанов, А.Г. Матриксные металлопротеиназы и особенности апоптоза при кардиомиопатиях и врожденных пороках сердца у детей: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.08. – Москва, 2010. – 31 с.
15. Герасимов, А.А. Влияние внедрения клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на смертность от ишемической болезни сердца / А.А. Герасимов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2018. – Т. 17, №4. – С. 30–37.
16. Григориади, Н.Е. Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда, прогностическая значимость: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.05. – Пермь, 2014. – 47 с.
17. Гублер, Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. –Л.: Медицина, 1990. -176 с.
18. Гуревич, М.А. Дилатационная и ишемическая кардиомиопатия: Вопросы дифференциальной диагностики: руководство для врачей / М.А. Гуревич, Б.В. Гордиенко. – М.: Медицина, 2013. – С.124-224.
19. Дедкова, А.А. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда у па-

- циентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.05, 14.03.03. – Томск, 2010. – 21 с.
20. Дедов Д.В. Влияние различных типов ремоделирование миокарда на возникновение рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией / Д.В. Дедов // Тверской медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 23-32.
 21. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. – М.: 2009. – 51 с.
 22. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Клинические рекомендации экспертов Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) [Электронный ресурс] / А.Ш. Ревешвили и др. – М., 2017. – 201 с. – Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>.
 23. Доклад комитета экспертов ВОЗ по кардиомиопатиям 1984 года / пер. с англ. под ред. Е.А. Яновской. А.Г. Трушевой. – М.: Медицина, 1985. – 64 с.
 24. Драпкина, О.М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С.427-432.
 25. Дылева, Ю.А. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, Е.Г. Учасова // Лечащий врач. – 2019. – №2. – С. 16-25.
 26. Звездина, Н.В. Ожидаемая продолжительность жизни в России и факторы, влияющие на нее / Н.В. Звездина, Л.В. Иванова // Вопр. статистики. – 2015. – № 7. – С. 10-20.
 27. Зюзенков, М.В. Ишемическая кардиомиопатия / М.В. Зюзенков // Военная медицина. – 2013. – №1. – С.35-36.

28. Искаков, Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Б. Искаков // Медицина и экология. – 2017. – № 2. – С. 19-28.
29. Калкинс, Х. Экспертный консенсусный документ HRS/EHRA/ECAS по катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий: рекомендации по отбору и периоперационному ведению пациентов: рекомендации по технике выполнения процедуры: терминология, конечные точки и дизайн клинических испытаний / пер. с англ. Ю.Л. Шевченко [и др.]. – М.: Медицина. – 2012. – 202 с.
30. Карпов, Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Русский медицинский журнал. – 2011. – №9 (10). – С. 423-427.
31. Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца": утв. Минздравом России. – М.: 2019. – 104 с.
32. Клиникова, М.Г., Роль дислипидемий в модификациях энергетических и пластических процессов в кардиомиоцитах / М.Г. Клиникова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-3. – С. 634-640.
33. Клишо, Е.В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 62–70.
34. Кожевникова, М.В. Влияние регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы матриксных металлопротеиназ на формирование клинических вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии: автореф. дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.05. – Москва, 2014. – 25 с.
35. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018 – Т. 14, №2. – С.156-166.
36. Костенко, В.А. Локальный регистр острой сердечной недостаточности в крупном многопрофильном стационаре – практические и научные аспекты

- / В.А. Костенко [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 56.
37. Костенко, В.А. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / В.А. Костенко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 37-40.
38. Лазарева, Н.В. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра ХСН) / Н.В. Лазарева, Е.В. Ощепкова, С.Н. Терещенко // Кардиологический вестник. – 2016. – Т. 11, №4. – С. 24-31.
39. Лакин, Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биологических специальностей вузов / Г.Ф.Лакин. – Изд. 4-е, перераб. и доп. – М.: Высш. школа, 1990. – 352 с.
40. Ланг, Р.М. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Р.М. Ланг [и др.]; пер. с англ. под ред. Ю.А. Васюка // Приложение 4 к Российскому кардиологическому журналу. – 2012. – №4 (96). – С.1-27.
41. Лутра, А. ЭхоКГ понятным языком / А. Лутра; пер. с англ. под ред. Ю.А. Васюка. – М.: Практическая медицина, 2011. – 272 с.
42. Майков, Е.Б. Антиаритмические препараты III класса нибентан и ниферидил: электрофизиологические эффекты, механизмы антиаритмического действия у больных с наджелудочковыми тахиаритмиями: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.05. – Москва, 2014. – 23 с.
43. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр): Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т.14. – №7 (81). – С. 379-472
44. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18. – №1 (57). – С. 3-40.

45. Мравян, С.Р. Особенности клиники, диагностики и лечения миоперикардитов и диффузных миокардитов / С.Р. Мравян, М.А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №. 5. – С. 99-103.
46. Мухамбетова, Г. Н. Оценка уровня маркеров апоптоза при хронической ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Г.Н. Мухамбетова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, П.Н. Воронина // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств. – Астрахань, 2019. – С. 153-155.
47. Мухамбетова, Г.Н. Уровень маркеров апоптоза у пациентов с ишемической кардиомиопатией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, осложненными хронической сердечной недостаточностью [Электронный ресурс] / Г.Н. Мухамбетова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28963>.
48. Мухарлямов, Н.М. Дилатационная кардиомиопатия / Н.М. Мухарлямов, М.И. Попович, И.Ф. Затушевский. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 340 с.
49. Мясоедова, Е.И. Ассоциации постоянной формы фибрилляции предсердий с параметрами структурного ремоделирования левых отделов сердца у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца / Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина, Г.Н. Мухамбетова, О.С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2019. - № 1. – С. 61-70.
50. Мясоедова, Е.И. Прогнозирование развития ишемической кардиомиопатии [Электронный ресурс] / Е.И. Мясоедова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. URL: [http:// science-education.ru/ru/article/view?id=28781](http://science-education.ru/ru/article/view?id=28781) (дата обращения 20.11.2019).
51. Обрезан, А.Г. Дискуссионные вопросы кардиологии: "кардиомиопатия" или "миокардиодистрофия"? / А.Г. Обрезан // Медицинский алфавит: Кардиология. – 2014. – № 14 (2). – С.43-51.

52. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, №1. – С. 5-66.
53. Оганов, Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики / Р.Г. Оганов [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – №8. – С. 66-69.
54. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 10-е изд., испр. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2020. – 560 с.
55. Осипова, О.А. Гуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом / О.А. Осипова, О.А. Власенко. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 10 (105). – С. 77-80.
56. Осипова, О.А. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / О.А. Осипова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 322-327.
57. Ощепкова, Е.В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. / Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А. Карпов // Терапевт. архив. – 2013. – № 4. – С. 4-10.
58. Палеев, Н.Р. Иммунные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний / Н.Р. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2011. – №10. – С. 64-69.
59. Полунина, Е.А. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е.А. Полунина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 41-47.
60. Поляков, Д.С. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН) / Д.С. Поляков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17. – № 5 (98). – С 299-305.

61. Протасов, В.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / В.Н. Протасов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №1 S. – С. 53-64.
62. Путянина, А.Н. Возрастные особенности метаболизма основных компонентов внеклеточного матрикса у больных инфарктом миокарда в динамике формирования репаративного фиброза: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.03.03. – Новосибирск, 2012. – 22 с.
63. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
64. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / А.Л. Катапано [и др.]; пер с англ. М.В. Ежов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 5 (145). – С.7-77.
65. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 / Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №7. – С. 7-79.
66. Рогова, Л.Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в физиологических и патологических процессах / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, И.А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, №5. – С. 86-89.
67. Ройтберг, Г.Е. Болезни сердечно-сосудистой системы: руководство для врачей / Г.Е. Ройтберг. – М.: Медицина, 2011. – 702 с.
68. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни: Сердечно-сосудистая система: учебное пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.:МЕДпресс-информ, 2016. – 896 с.
69. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – 2-е изд. – М.: Видар-М, 2008. – 512 с.
70. Рябенко, Д.В. Дилатационная кардиомиопатия: Вирусно-иммунологическая

- теория: трансформация вирусного миокардита в дилатационную кардиомиопатию / Д.В. Рябенко [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 1998. – №1. – С.70-76.
71. Сафарова, А.Ф. Ультразвуковая диагностика нарушений морфофункционального состояния миокарда и коронарных артерий при различных заболеваниях сердца: учеб. пособие / А.Ф. Сафарова, Е.П. Коровина, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев. – М.: РУДН, 2008. – 265 с.
72. Сисакян, А.С. Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии / А.С. Сисакян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №4. – С. 83-84.
73. Соловьева, Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции / Н.И. Соловьева [и др.] // Биоорганическая химия. – 2008. – Т. 24, № 4. – С. 245-255.
74. Сулимов, В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОК, ВНОА, АССХ / В.А. Сулимов [и др.]. – М.: Профмедфорум, 2012. – 102 с.
75. Сухих, Г.Т. Значимость системы матриксных металлопротеиназ в типовых патологических процессах / Г.Т.Сухих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 140, № 9. – С. 259-280.
76. Тарасочкина, Д.С. Значение показателя объёмной фракции интерстициального коллагена при хронической сердечной недостаточности / Д.С. Тарасочкина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 78-84.
77. Тепляков, А.Т. Роль растворимого Fas-лиганда в ремоделировании миокарда, тяжести течения и исходах хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 9. – С. 10-16.
78. Терещенко, С.Н. Дилатационная кардиомиопатия сегодня / С.Н.Терещенко [и др.] // Consilium Medicum. – 2011. – №3 (2). – С. 3-9.
79. Терещенко, С.Н. Распространенность и диагностика дилатационной кардио-

- миопатии по данным Российского регистра / С.Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 7. – С. 67-72.
80. Трошин, И.Ю. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе заболеваний органов сердечно-сосудистой системы / И.Ю.Трошин [и др.] // Кардиология. – 2010. – Т. 21, № 4. – С. 69-91.
81. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. под общ. ред. С.Е. Башинского, С.Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
82. Фоменко, Е.В. Оценка диастолической функции левого желудочка у лиц с синдромом соединительнотканной дисплазии сердца с использованием индекса Tei [Электронный ресурс] / Е.В. Фоменко, С.Б. Ткаченко, Н.Ф. Берестень, Е.С. Павочкина // Russian Electronic Journal of Radiology (Российский Электронный Журнал Лучевой диагностики). – 2015. – Vol. 5 (4). – P. 65-73. – Режим доступа: <https://docplayer.ru/41327771-Ocenka-diastolicheskoy-funkcii-levogo-zheludochka-u-lic-s-sindromom-soedinitelnotkannoy-displazii-serdca-s-ispolzovaniem-indeksa-tei.html>.
83. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации / И.В.Фомин [и др.] // ЭПОХА-ХСН. – 2010. – №3. – С. 112-115.
84. Фомин, И.В. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА ХСН / И.В.Фомин [и др.]. // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 4-7.
85. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8 (136). – С. 7-13.
86. Фомин, И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации / И.В.Фомин [и др.] // Хроническая сердечная недостаточность. – 2010. – №1. – С. 32-42.
87. Хасигов, П.З. Роль металлопротеиназ матрикса в развитии диабетической

- нефропатии / П.З. Хасигов [и др.] // Биохимия. – 2011. – Т. 65, № 5. – С. 613-619.
88. Хасигов, П.З. Роль системы белков-матриксинов в патогенезе диабетической ангиопатии / П.З. Хасигов, О.В. Подобед // Биохимия. – 2011. – Т. 66, № 2. – С. 167-176.
89. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации Российского кардиологического общества и общества специалистов по сердечной недостаточности. – М.:, 2016. – 92 с.
90. Чазова, И.Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Вестник Росздавнадзора. – 2015. – № 5. – С. 7-11.
91. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России" / С.А.Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №5. – С. 6-11.
92. Шляхто, Е.В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. – 152 с.
93. Шумаков, В. И. Дилатационная кардиомиопатия / В.И. Шумаков, М.Ш. Хубутия, И.М. Ильинский. – М.: Триада, 2013. – 502 с.
94. Шутов, А.М. Влияние артериальной податливости на геометрию левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью / А.М. Шутов [и др.] // Клиническая медицина. – 2001. – № 11. – С. 36.
95. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Шутов [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 12. – С. 23-26.
96. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. – Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. (38). – P.2949-3003.

97. Adderley, N.J. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016 / N.J. Adderley [et al.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 1. – P. 27-33.
98. Allessie, M.A. Atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model / M.A. Allessie [et al.] // *Cardiology*. – 1999. – Vol. 42. – P. 477- 489.
99. Allessie, M.A. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia / M.A. Allessie, F.I. Bonke, F.J. Schopman // *Circulation Research*. – 1977. – Vol. 41 (9). – P. 9-18.
100. Allessie, M.A. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation / M.A. Allessie [et al.] // *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. – NY.: Grune & Stratton, 1985. – P.265-275.
101. Arbustini, E. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians / E. Arbustini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (3). – P.304-318.
102. Aretz, H.T. Myocarditis: A histopathologic definition and classification / H.T. Aretz [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* – 1987. – Vol. 1 (1). – P. 3-14.
103. Aretz, H.T. Myocarditis: The Dallas Criteria / H.T.Aretz // *Human Pathology*. – 1987. – Vol. 18 (6). – P. 619-624.
104. Arnett, D.K. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D.K. Arnett [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140 (11). – P. e596-e646.
105. Bacmeister, L. Inflammation and fibrosis on the mouse model of heart failure / L. Bacmeister [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2019. – Vol.114, №3. – P. 19-25.
106. Barry, J. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is the Gold Standard / J. Barry [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2008. – Vol. 1. – P. 72-76.
107. Basset, P. Role of matrix proteins in diagnostic of breast cancer / P. Basset, C. Wolf, P. Chambon // *Treatment*. – 1993. – Vol. 24. – P. 185-193.
108. Benjamin, E.J. Impact of atrial fibrillation in the risk of death: the Framingham

- Heart Study / E.J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98 (10). – P. 946-952.
109. Billman, G.E. Editorial: Cardiac electronic remodeling and susceptibility to arrhythmias: an introduction and brief historical overview / G.E. Billman, C.L. del Rio // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 196.
110. Blum, A. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure / A. Blum, H. Miller // *Annual review of medicine*. – 2001. – Vol. 52 (1). – P. 15-27.
111. Blum, A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // *American heart journal*. – 1998. – Vol. 135 (2). – P. 181-186.
112. Bocchi, E.A Left ventricular regional wall motion, ejection fraction, and geometry after partial left ventriculectomy: influence of associated mitral valve repair / E.A. Bocchi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surgery*. – 2000 – Vol. 18(4). – P. 458-465.
113. Bode, W. Matrix metalloproteinases / W. Bode [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 178. – P. 180-202.
114. Bowles, N.E. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N.E. Bowles [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2003. – Vol. 42 (3). – P. 466 – 472.
115. Brigden, W. Uncommon myocardial disease: the non-coronary cardiomyopathies / W. Brigden // *Lancet*. – 1957. – Vol. 273 (2007). – P. 1179-1184.
116. Brown, D.L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D.L. Brown [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24 (4). – P. 733–738.
117. Burch, G.E. The role of viruses in the production of heart disease / G.E. Burch, T.D. Giles // *Am. J. Cardiology*. – 1972. – Vol. 29 (2). – P. 231-240.
118. Caforio, A. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis / A. Caforio [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1326-1333.

119. Calkins, H. Expert Consensus Statement HRS/EHRA/ECAS on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection: Procedural Techniques: Patient Management and Follow-up: Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. / H. Calkins [et al.]. – Maryland. – 2012. – 209 p.
120. Cappato, R. Guidelines for the management of atrial fibrillation: Expert consensus document of Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / R. Cappato [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893-2962.
121. Cha, T.J. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias / T.J. Cha [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (14). – P. 1730-1737.
122. Clark, J.M. Structural molecular analysis of matrix metalloproteinase / J.M. Clark [et al.] // *Structure.* – 2009. – Vol. 3. – P. 540-549.
123. Clerck, Y.A. Role of matrix proteinase in clinical diagnosing breast cancer / Y.A. Clerck [et al.] // *Cancer.* – 1992. – Vol. 52. – P. 701-708.
124. Consul, H.T. Control in patients with atrial fibrillation / H.T. Consul [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 3347. – P. 1825-1833.
125. Cook, S.A. DNA microarrays: implications for cardiovascular medicine / S.A. Cook, A. Rosenzweig // *Circulation research.* – 2002. – Vol. 91 (7). – P. 559-564.
126. Cooper, L.T. Inflammation and Immunity in Dilated Cardiomyopathy / L.T. Cooper [et al.] // *Cardiology.* – 2006. – Vol. 81. – P. 199-204.
127. Cooper, L.T. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease / L.T. Cooper [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (19). – P. 1914-1931.
128. Courtemanche, M. Ionic targets for drug therapy / M.Courtemanche [et al.] // *Cardiology.* – 2008. – Vol. 18. – P. 85-104.
129. Cox, J.L. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation / J.L. Cox [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – Vol. 56 (4). – P. 814-823.
130. Cunnane, G. Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the

- synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis / G. Cunnane [et al.] // *Rheumatology*. – 1999. – Vol. 38 (1). – P. 34-42.
131. Deardorff, R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F.G. Spinale // *Biomark. Med.* – 2009. – Vol. 3 (5). – P. 513–523.
132. Dec, G.W. Introduction to clinical myocarditis / G.W. Dec; L.T. Cooper, ed. // *Myocarditis: From Bench to Bedside*. – Totowa, NJ.: Humana Press, 2003. – P.257-281.
133. Deckers, J.W. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center / J.W. Deckers, J.M. Hare, K.L. Baughman // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 1992. – Vol. 19 (1). – P. 43-47.
134. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (17). – P. 2073-2082.
135. Deschamps, A.M. Disruptions and detours in the myocardial matrix highway and heart failure / A.M. Deschamps, F.G. Spinale // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2005. – Vol. 2 (1). – P. 10-17.
136. Di Mauro, M. Mitral valve repair for dilated cardiomyopathy: predictive role of right ventricular dysfunction / M. Di Mauro [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007 – Vol. 28 (20). – P. 2510-2516.
137. Dobrev, D. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K(+) current (I(K,ACh) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I(K,ACh) and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials / D. Dobrev [et al.] // *Circulation*. –2001. – Vol. 104 (21). – P. 2551-2557.
138. Dobrev, D. The G-protein gated potassium current Ion Kalium stream is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation / D. Dobrev [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (24). – P. 3697-3706.
139. Dostal, D.E. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function / D.E. Dostal // *Regul. Pept.* – 2000. – Vol.

- 91 (1-3). – P. 1-11.
140. Dudley, S.C. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases / S.C. Dudley [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (9). – P. 1266-1273.
141. Elkilany G. New Classification of Cardiomyopathy: Who are at Risk? / G. Elkilany // *Integrative Clinical Cardiology* [Internet]. – 2017. – Vol. 1 (1). – P.1-2. – Режим доступа к журн.: www.scientonline.org.
142. Elliott, P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (2). – P. 270-276.
143. Elliott, P. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is Not the Gold Standard / P. Elliott // *Circulation*. – 2008. – Vol. 1. – P. 77-80.
144. Ergul, A. ET-1 in the myocardial interstitium: relation to myocyte ECE activity and expression / A. Ergul [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278 (6). – P. 2050-2056.
145. Fassbach, M. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction / M. Fassbach, B. Schwartzkopff // *Zeitschrift fur Kardiologie*. – 2005. – Vol. 94 (5). – H. 328-335.
146. Feldman, A.M. Myocarditis: modern features / A.M. Feldman, D. McNamara // *The New England Journal of Medicine*. – 2000; – Vol. 343: – P. 1388-1398.
147. Fujioka, S. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Fujioka, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36 (6). – P. 1920-1926.
148. Gallanagh, S. Evaluation of the functional status questionnaire in heart failure: a sub-study of the second cardiac insufficiency bisoprolol survival study (CIBIS-II) / S. Gallanagh [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2011. – V. 25 (1). – P.77-85.
149. Garrey, W. E. Auricular fibrillation / W.E. Garrey // *Am. J. Physiology*. – 1924. – Vol. 4. – P. 215-250.
150. Gassanov N. Atrial Fibrillation [Электронный ресурс] / N. Gassanov [et al.] //

- Cardiology Research and Practice. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 142673. – 2 p. – Режим доступа к журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/142673>.
151. Go, A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go. [et al.] // JAMA. – 2001; – Vol. 285 (18). – P. 2370-2375.
 152. Goldman, J.H. Immunopathogenesis of dilated cardiomyopathy / J.H. Goldman, W.J. McKenna // Curr. Opin. Cardiol. – 1995. – Vol. 10 (3). – P. 306-311.
 153. Goodwin, J.F. Cardiomyopathies: Realisations and Expectations / J.F. Goodwin, E.G.J. Olsen [eds]. – Springfield. – 1993. – 315 p.
 154. Goodwin, J.F. The frontiers of cardiomyopathy / J.F. Goodwin // Br. Heart. J. – 1982. – Vol. 48 (1). – P. 1-18.
 155. Griva, M. Potential role of selected biomarkers for predicting the presence and extent of coronary artery disease / M. Griva [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2010. – Vol. 154 (3). – P. 219-225.
 156. Hahn, E.A. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment / E.A. Hahn [et al.] // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16. – P. 162-167.
 157. Haissaguerre, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins / M. Haissaguerre [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339 (10). – P. 659-666.
 158. Hassel, A.M. Zink metalloproteinases / A.M.Hassel, M.A.Luther [et al.] // Science. – 2010. – Vol. 263 – P. 355-375.
 159. Hauck, A.J. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error / A.J.Hauck, D.L.Kearney, W.D.Edwards // Mayo Clin. Proceedings. – 1989. – Vol. 64 (10). – P. 1235-1245.
 160. Henriksen, P.A. Application of gene expression profiling to cardiovascular disease / P.A.Henriksen, Y.Kotelevtsev // Cardiovasc. Research. – 2002. – Vol. 54 (1). – P. 16 -24.

161. Hohnloser, S.H. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation / S.H. Hohnloser [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (7). – P. 668-678.
162. Huang, Z. Analysis of atrial remodeling, fibrosis, oxidative stress and insulin resistance levels in patients with atrial fibrillation / Z. Huang [et al.] // *Journal of Hainan Medical University.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 52-55.
163. Huber, S.A. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3 / S.A. Huber, B. Pfaeffle // *J. Virology.* – 1994. – Vol. 68 (8). – P. 5126-5132.
164. Huber, S.A. T-cells expressing the gamma delta T-cell receptor potentiate coxsackievirus B3-induced myocarditis / S.A. Huber, A. Moraska, M. Choate // *J. Virology.* – 1992. – Vol. 66 (11). – P. 6541-6546.
165. Inagaki, N. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer / N. Inagaki [et al.] // *Human Reproduction.* – 2013. – Vol. 18, (3). – P. 608–615.
166. Inokubo, Y. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome / Y. Inokubo [et al.] // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141 (2). – P. 211-217.
167. Jalife, J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation / J. Jalife, O. Berenfield, M. Mansour // *Cardiovascular Research.* – 2002. – Vol. 54 (2). – P. 204-216.
168. Jin, O. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction / O. Jin [et al.] // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82 (1). – P. 8-16.
169. Kai, H. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes / H. Kai [et al.] // *Cardiology.* – 1998. – Vol. 32. – P. 368-372.
170. Kalon, K.L. Survival after the onset of congestive heart failure / K.L.Kalon [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88 (1). – P. 107-115.

171. Kanomata, N. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinases and their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components / N. Kanomata [et al.] // *Modern Pathology*. – 2005. – Vol. 18. – P. 828–837.
172. Kaye, M. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Ninth Official Report – 1992 / M.Kaye [et al.] // *J. Heart Lung Transplan.* – 1992. – Vol. 11. – P. 599-606.
173. Keller, D.I. Genetics of familial cardiomyopathies and arrhythmias / D.I. Keller, L. Carrier, K. Schwartz // *Swiss Med. Wkly.* – 2002. – Vol. 132 (29-30). – P. 401-407.
174. Kim, Y.M. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation / Y.M. Kim [et al.] // *Circulation Res.* – 2005. – Vol. 97 (7). – P. 629-636.
175. Kirchhof, P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol.37. – P.2893-2962.
176. Knowlton, K.U. The Immune System in Viral Myocarditis: Maintaining the Balance / K.U. Knowlton, C. Badorff // *Circulation Res.* – 1999. – Vol. 85 (6). – P. 559-561.
177. Kuhl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kuhl [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (13). – P. 1965-1970.
178. Lang, R.M. Guidelines for the quality echocardiographic estimation structure and function of heart chambers developed in collaboration with AES and EEA / R.M. Lang [et al.] // *Eur. J. Echocardiography*. – 2006. – Vol. 7. – P. 79-108.
179. Leroy, V. Circulating Matrix Metalloproteinases 1, 2, 9 and Their Inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as Serum Markers of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C: Comparison With PIIINP and Hyaluronic Acid / V. Leroy [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99 (2). – P. 271-279.
180. Levy, S. Changing epidemiology of atrial fibrillation / S. Levy // *Europace*. – 2013. – Vol. 15 (4). – P. 465-466.
181. Liu, P.P. Advances in the Understanding of Myocarditis / P.P.Liu, J.W.Mason // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P.1076-1082.

182. 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. Lu , L. Ru , C. Su , S. Qi // *Medical Science Monitor.* – 2019. – Vol. 25. – P. 2633-2639.
183. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 111-188.
184. Maisch, B. Diagnostic relevance of humoral and cell-mediated immune reactions in patients with acute viral myocarditis / B. Maisch, [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1982. – Vol. 48 (3). – P.533-545.
185. Maisch, B. Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in patients with primary and secondary heart muscle disease / B. Maisch, P. Deeg, G. Liebau, K. Kochsiek // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 52 (8). – P.1072-1078.
186. Maron, B.J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: expert consensus of work group American and European Heart Association / B.J. Maron [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.1807-1816.
187. Mayer, A.G. Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae / A.G. Mayer. – USA. — 1906. – P. 62.
188. Mestroni, L. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies / L. Mestroni [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20 (2). – P. 93-102.
189. Moe, G.K. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge / G.K. Moe, J.A. Abildskov // *Am. Heart J.* – 1959. – Vol. 58 (1). – P. 59-70.
190. Mosterd, A. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study / A. Mosterd [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22 (15). – P. 1318-1327.
191. Mudge, G.H. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization / G.H.Mudge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 1993. – Vol. 22 (1). – P. 21 -31.

192. Murphy, G. Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes / G. Murphy [et al.] // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 248 (1). – P. 265-268.
193. Naccarelli, G.V. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin, K.L. Schulman // *Am. J. Cardiology.* – 2009. – Vol. 104 (11). – P. 1534-1539
194. Nagase, H. Metalloproteinases in health and diseases / H.Nagase [et al.] // *Biochem. J.* – 2009. – Vol. 25. – P. 5434-5441.
195. Napoli, C. Microarray analysis: a novel research tool for cardiovascular scientists and physicians / C. Napoli [et al.] // *Heart.* – 2003. – Vol. 89 (6). – P.597-604.
196. Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 1 (1). – P. 62-73.
197. Nishimura, R.A. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With ischemic Heart Disease / R.A. Nishimura [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2014. – 63 (22). –P. 157–185.
198. Ohtsuka, T. Serum matrix metalloproteinase-3 as a novel marker for risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / T. Ohtsuka [et al.] // *J. Cardiac Failure.* – 2007. – Vol. 13 (9). – P.752-758.
199. Opavsky, M.A. Susceptibility to Myocarditis Is Dependent on the Response of T Lymphocytes to Coxsackieviral Infection / M.A. Opavsky [et al.] // *Circulation Res.* – 1999. – Vol. 85 (6) – P. 551-558
200. Oral, H. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation / H. Oral [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13 (7). – P. 645-650.
201. Oral, H. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation / H. Oral [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105 (9). – P. 1077-1081.
202. Pan, Ch.H. Interplay of angiotensin II and angiotensin(1–7) in the regulation of matrix metalloproteinases of human cardiocytes / Ch.H. Pan, Ch.H. Wen, Ch.Sh.

- Lin // *Exp. Physiol.* – 2008. – Vol. 93 (5). – P. 599–612.
203. Parrillo, J.E. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? / J.E. Parrillo // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (1). – P. 4-6.
204. Patel, K. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients / K. Patel [et al.] // *J. Hepatology.* – 2004. – Vol. 41 (6). – P. 935–942.
205. Rauchhaus, M. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (25). – P. 3060-3067.
206. Reif, S. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are markers of inflammation but not of the degree of fibrosis in chronic hepatitis C / S. Reif [et al.] // *Digestion.* – 2005. – Vol. 71 (2). – P. 124-130.
207. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies // *Br. Heart J.* – 1980. – Vol. 44 (6). – P.672-673.
208. Richardson, P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies/ P. Richardson [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93 (5). – P. 841-842.
209. Roberto, M. Ultrasound scanning in diagnostic structure and function of heart / M. Roberto [et al.] // *Ecchocardiography.* – 2009. – Vol. 7. – P. 79-121.
210. Sanders, L.K. The system of matrix proteins in cancerogenesis / L.K.Sanders [et al.] // *Cancer research.* – 2011. – V. 85. – P. 107-123.
211. Schotten, U. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A. Goette // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91 (1). – P.265-325.
212. Shirani, J. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy / J. Shirani, L.J. Freant, W.C. Roberts // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 72 (12). – P.952-957.
213. Slonim, D.K. From patterns to pathways: gene expression data analysis comes of age / D.K. Slonim // *National Genetic.* – 2002; – Vol. 32. – P.502-508.

214. Solomon, S.D. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients / S.D. Solomon [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (24). – P. 3738-3744.
215. Spurlino, J.C. Molecular model of structure matrix proteins and their inhibitors / J.C. Spurlino [et al.] // *Protein structure & function*. – 2008. – Vol. 19 – P. 91-110.
216. Staskus, P. Biological role of matrix proteins in human organism / P.Staskus [et al.] // *Matrix Biology*. – 2012. – Vol. 94. – P. 180-197.
217. Stewart, S. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole, J.J. Mc.Murray // *Heart*. – 2001. – Vol. 86 (5). – P. 516-521.
218. Suzuki, K. Electron microscopy structure of matrix proteins / K.Suzuki [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 389 – P. 370-389.
219. Tei, C. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements / C. Tei, R.A. Nishimura, J.B. Seward, A.J. Tajik // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 1997. – Vol. 10 (2). – P.169-178.
220. Thiene, G. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? / G. Thiene, D. Corrado, C. Basso // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25 (20). – P 1772-1775.
221. Tieleman, R.G. Does flecainide regain its antiarrhythmic activity after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation? / R.G. Tieleman [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2005. – Vol. 2. – P. 223-230.
222. Timmis, A. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 / A. Timmis [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 12-85.
223. Tsiachris, D. Biomarkers determining prognosis of atrial fibrillation ablation / D. Tsiachris [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 925-937.
224. Van Wart, H.E. Structure and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors / H.E. Van Wart [et al.] // *Fundamental explorations of Nat. Acad. Sci. USA* – 2010. – Vol. 87 – P. 2310-2337.
225. Vaquero, M. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart / M. Vaquero, D. Calvo, J. Jalife // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5 (6). – P. 872-879.

226. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors in HIV-infection / R. Visse, H. Nagase // *HIV-infection Res.* – 2013. – Vol. 2. – P. 827–839.
227. Webster, N.L. Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages and their potential role in HIV-related diseases / N.L. Webster, S.M. Crowe // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80 (5). – P. 1052-1066.
228. Woessner, F.J. Matrix metalloproteinases and TIMPs / F.J. Woessner, H. Nagase // *Protein Profiles.* – Oxford University Press, 2000. – 240 p.
229. Woodruff, J.F. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease / J.F. Woodruff, J.J. Woodruff // *J. Immunology.* – 1974. – Vol. 113 (6). – P. 1726-1734.
230. Wu, T.J. Pulmonary veins and ligament of Marshall as sources of rapid activations in a canine model of sustained atrial fibrillation / T.J. Wu [et al.] // *Circulation* – 2001. – Vol.103 (8). – P. 1157-1163.
231. Wyse, D.G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / D.G. Wyse [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (23). – P. 1825-1833.
232. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C.W. Yancy [et. al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128 (16). – P. 240-327
233. Yang, D.C. Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure / D.C. Yang [et al.] // *Cardiology.* – 2010. – Vol. 116 (2). – P. 133-141.
234. Ye, S. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis / S. Ye [et al.] // *Brit. Heart J.* – 1995. – Vol. 73 (3). – P. 209-215.
235. Yue, L. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation / L. Yue [et al.] // *Circulation Res.* – 1997. – Vol. 81 (4). – P. 512-525.
236. Zachariah, J.P. Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy / J.P. Zachariah [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 462-466.