

*На правах рукописи*

**АКСЕНОВ Александр Игоревич**

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

3.1.18 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**АСТРАХАНЬ – 2022**

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

**Научный руководитель:**

**ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

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

**КОСТЕНКО Виктор Авенирович**, доктор медицинских наук, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, руководитель отдела

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.003.01 при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из ведущих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способствующим повышению уровня инвалидности и летальности населения [Бойцов С.А. и др., 2015; Концевая А.В. и др., 2018]. Наиболее грозными исходами ИБС являются фибрилляция предсердий (ФП) и дилатационная кардиомиопатия ишемического генеза (ДКМП), которые способствуют быстрому развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и обуславливают до 27% летальности больных [Бойцов С.А., 2013; Levy S. et al., 2013; Поляков Д.С. и др., 2016]. У больных с ИБС на ФП приходится до 67% суточной летальности при повторном инфаркте миокарда (ИМ) [Фомин, И.В., 2016]. По данным европейский реестров сердечно-сосудистой патологии ДКМП – вторая по частоте выявления причина быстро прогрессирующей ХСН, при которой выживаемость не превышает 7 лет [Di Mauro M. et al., 2007].

Изучение патогенеза ИБС и патобиохимических процессов, протекающих в миокарде, показало, что динамика заболевания зависит от процессов ремоделирования и коллагенообразования в ишемизированном миокарде [Клиникова М.Г. и др., 2014]. Новым направлением, позволяющим получить достоверные сведения об изменениях, происходящих в поврежденном миокарде, является изучение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), отвечающих за деградацию клеточных соединительнотканых структур – фибрилл и коллагена [Гасанов А.Г., 2010].

Исследование механизмов развития ФП при ДКМП у больных ИБС, в совокупности с анализом уровней металлопротеиназы-1 и ее ингибитора, судя по литературным данным, не проводилось [Leroy V. et al., 2004; Nagase H. et al., 2009; Рогова Л.Н. и др., 2011]. Изучение этого вопроса представляет существенный интерес для врачей-кардиологов и терапевтов, поскольку позволит прогнозировать развитие ФП у больных, и будет способствовать положительному исходу заболевания.

## **Степень разработанности темы исследования**

В отечественной и зарубежной научной литературе имеются многочисленные данные, отражающие высокую медико-социальную значимость ИБС, как основной причины инвалидизации и летальности кардиологических больных [Мареев В.Ю. и др., 2017; Arnett D.K. et al., 2019; Mach F. et al., 2020]. Актуальным остается вопрос диагностики и прогнозирования развития осложнений у данной категории больных. Оценка дисбаланса в ферментативной системе ММП и их ТИМП достоверно отображает процесс коллагенообразования и, как следствие, фиброза при различных формах хронической ИБС [Тепляков А.Т. и др., 2016; Griva M. Et al., 2010]. В этой связи особый интерес представляет матриксная металлопротеиназа-1 (ММП1). Однако, взаимоотношения ММП1 и ее ингибитора (ТИМП1) в процессах повреждения внеклеточного матрикса миокарда при ХСН по существу не исследовались. Отсутствие этой информации и актуальность разработки прогностических критериев развития ФП при ДКМП у лиц, перенесших ИМ, определили выбор темы 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**

Впервые изучена активность ММП1 и ТИМП1 в сыворотке крови больных с постинфарктным ремоделированием миокарда (PM), а также взаимосвязи в системе "металлопротеиназа-ингибитор" при различных вариантах течения ИБС.

Проведена оценка информационной ценности анамнестических данных, клинических и лабораторных признаков, показателей ЭхоКС, концентраций сывороточных ММП1 и ТИМП1 для диагностики ФП у больных с хронической ИБС и отобран ряд наиболее значимых диагностических параметров, отражающих связь процессов коллагенообразования и PM.

С применением патометрического алгоритма распознавания, разработан метод прогнозирования ФП у больных с хронической ИБС. Рассчитанные патометрические коэффициенты объединены в прогностическую таблицу, позволяющую составить индивидуальный прогноз развития ФП у больных перенесших ИМ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования подтвердили теоретические представления о том, что количественная и качественная оценка дисбаланса ферментативной системы ММП и их ТИМП, являются достоверным методом диагностики повышенного коллагенообразования, а как следствие и фиброза при различных клинических формах хронической ИБС. Полученные 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 больных с наибольшей вероятностью развития этого 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 фиброобразования и РМ больных, перенесших ИМ, роль ферментной системы "ММП1 – ТИМП1" в развитии этих процессов. Для выбора цели и задач исследования проводилась оценка степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан дизайн выполнения работы, определены объекты исследования и комплекс методов исследования, включавший клиничко-лабораторные, инструментальные, биохимические методы и специальные лабораторные тесты. Статистический анализ полученных данных позволил сформулировать выводы, разработать методику прогнозирования ФП у больных с ДКМП и провести ее апробацию на клинических примерах.

### **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**

Высокая степень достоверности работы была достигнута устранением системных ошибок на всех этапах исследования. Диагнозы основного заболевания верифицировались в соответствии со стандартами Российского кардиологического общества. Формирование групп исследования проводилось с учетом специально разработанных критериев по включению и исключению пациентов, позволяющих добиться этиопатогенетической однородности сравниваемых групп.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко аргументированы, обоснованы и достоверны, так как получены на основании анализа клинического материала с применением высокоинформативных методов обследования. Достоверность научных положений и выводов базируется на современных методах исследования и статистической обработке результатов с использованием специализированных компьютерных программ статистической обработки. При разработке метода прогнозирования ФП у больных с хронической ИБС использовалась байесовская интерпретация вероятности.

Основные результаты диссертационного исследования были опубликованы в материалах 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 уча-

стием "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).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу участковых терапевтов и врачей общей практики ГБУЗ АО «Городская поликлиника №10» – метод прогнозирования ФП применяется при проведении диспансерного наблюдения за больными перенесшими инфаркт миокарда. Теоретические положения диссертации также используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Тема диссертационного исследования, его цель, задачи и методологические подходы сформулированы совместно с научным руководителем. Анализ научной литературы, патентно-информационный поиск выполнены лично диссертантом. Автор принимал участие в сборе первичных данных, формировании групп исследования, проведении лабораторно-инструментальных исследований. Диссертант лично проводил формирование базы данных, статистическую обработку и анализ полученных результатов, подготовку статей к публикации, написание глав диссертационной работы. Выносимые на защиту научные положения, выводы диссертационного исследования, практические рекомендации сформулированы автором лично.

### **Связь работы с планом научных исследований**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и включена в план научных исследований университета. Номер государственной регистрации темы исследования 114120870152.

## **Публикации**

По теме диссертации автором опубликованы 18 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 23 рисунками, состоит из введения, обзора 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Всего было обследовано 80 больных с хроническими формами ИБС – 54 мужчины (67,5%) и 26 женщин (32,5%). Средний возраст пациентов составил 58 лет. Группу контроля составили 30 жителей г.Астрахани в возрасте от 50 до 60 лет, проходившие диспансеризацию в поликлиниках города в соответствии с приказом Минздрава России от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Средний возраст лиц группы контроля – 55,4 года. Статистически значимых различий между группой больных и группой контроля по полу, возрасту и сопутствующей соматической патологии не отмечалось.

В соответствие с задачами исследования все больные, страдающие хроническими формами ИБС, были распределены на 4 группы: I группа – больные, с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда (ППИМ) и ДКМП (20 человек); II группа – больные с ППИМ, ДКМП и различными формами ФП (21 человек); III группа – больные с ППИМ (22 человека); IV группа – больные с ППИМ и различными формами ФП (17 человек).

В соответствии с поставленной целью и задачами был определен дизайн исследования, который предусматривал 3

основных этапа выполнения работы: I этап – отбор больных и формирование групп исследования; II этап – изучение состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с использованием базовых клинических, биохимических, функциональных методов обследования, эхокардиоскопическое исследование основных параметров кардиогемодинамики, определение маркеров ремоделирования миокарда (ММП1 и ТИМП1); III этап – статистическая обработка и анализ полученных результатов, разработка метода прогнозирования ФП у больных перенесших инфаркт миокарда (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 8.0 (©StatSoft Inc., 1984-2008). С помощью функций этой программы определялся вид распределения признаков, рассчитывались средние значения количественных данных, их ошибки, доверительные интервалы, показатели вариации, критерии значимости различий (t-критерий Стьюдента, критерий  $\chi^2$ , U-критерий Манна-Уитни).

Разработка метода прогнозирования ФП у больных с хронической ИБС проводилась с использованием патометрического алгоритма распознавания, основанного на теореме

Байеса и последовательном анализе Вальда (Гублер Е.В., 1990). Для составления прогноза проводился расчет прогностических коэффициентов (ПК) для каждого из выбранных диагностических признаков, с последующей оценкой величины их суммы по угрозомерической шкале. При сумме ПК +6,39 пат и более вероятность прогнозируемого события достигает 95%, что позволяет говорить о высокой значимости прогноза. В случае если сумма коэффициентов принимает отрицательное значение (от 0 до -15), то 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Первоначально нами был проведен анализ результатов клинического обследования больных, их жалоб, данных анамнеза и объективного статуса, стандартных биохимических исследований крови. Статистически значимых различий этих показателей у пациентов из разных исследуемых групп выявлено не было. Проведенное исследование показало, что рутинные методы клинического обследования пациентов, стандартные биохимические исследования крови, в том числе 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.

С этой целью на II этапе исследования были проанализированы сывороточные уровни ММП1 и ТИМП1 в обследованных группах. Было установлено, что наименьшая активность ММП1 определялась у больных из I и II групп, где клинический вариант хронической ИБС сопровождался наличием ДКМП (Рисунок 2). Так средние значения ММП1 у больных, перенесших ИМ с наличием ДКМП и ФП составили 4,33 нг/мл, что на 35,4% ниже, чем в группе контроля и являлось самым низким значением среди всех обследованных лиц. В группе больных, перенесших ИМ с ДКМП, средний уровень ММП1 равнялся

4,93 нг/мл, что ниже на 26,4% по сравнению с группой контроля. Данные значимо различались как между собой, так и с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

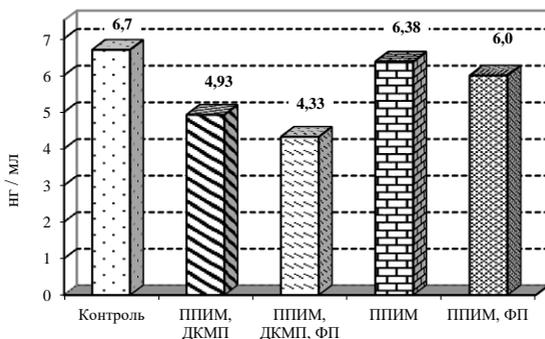


Рисунок 2 – Средние значения концентрации ММП1

Среди больных без ДКМП уровни ММП1 были сопоставимы со средним уровнем в группе контроля, причем, данные достоверно не различались как между обеими группами, так и по сравнению с группой контроля ( $p = 0,061$ ).

Уровни ТИМП1 во всех группах больных с ИБС существенно превышали значения группы контроля ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокие показатели отмечались у больных с ДКМП. У этих больных уровень ТИМП1 составлял в среднем 714,38 нг/мл (в 3,57 раза выше контроля), а при присоединении ФП – 913,85 нг/мл (в 4,56 раза выше уровня группы контроля) (Рисунок 3).

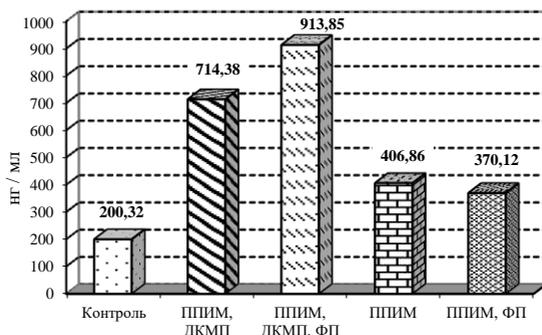


Рисунок 3 – Средние значения концентрации ТИМП1

Показателен факт, что диапазон значений ТИМП1 в каждой группе больных ИБС не просто отличался от показателей группы контроля, но и имел большую вариабельность значений от минимального до максимального уровня концентрации, чего нельзя сказать о показателе ММП1, где диапазон значений маловариативен и плотно сосредоточен вокруг среднего значения. Это позволяет предположить, что показатель сывороточной ТИМП1 более чувствителен в качестве маркера фиброза миокарда при хронической ИБС в контексте системы «коллагеназа–ингибитор». 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 другими, также контролирующими синтез коллагена в миокарде. Следовательно, при разработке системы прогнозирования развития ФП у больных хронической ИБС наиболее актуальной будет являться оценка уровня ТИМП1.

Следующая часть нашей работы была посвящена изучению нарушений кардиогемодинамики в группах больных с хронической ИБС методом эхокардиоскопии. Это позволило оценить частоту встречаемости геометрических типов ишемического ремоделирования миокарда у обследованных больных. Именно изменение доплеровских параметров митрального кровотока в совокупности с изменениями толщины стенок левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия (ЛП) и межжелудочковой перегородки (МЖП), лежат в основе как диастолической, так и систолической дисфункции сердца. В ходе исследования были определены основные структурно-геометрические показатели ЛЖ и ЛП, и на их основе вычислены и проанализированы индексы, характеризующие адаптивные возможности сердца, систолическую и диастолическую функцию.

Анализ полученных результатов показал наличие существенных различий в параметрах кардиогемодинамики у больных с разными клиническими вариантами течения хронической ИБС. При этом наибольшие различия, как и ожидалось, отмечались в группах больных с признаками дилатационной кардиомиопатии – в I и II группах (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение показателей линейных размеров левых отделов сердца у больных в обследованных группах  
в миллиметрах

Группа больных	Значения показателя				
	M±m	25%	75%	Max	Min
Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ					
I группа	50,10±0,18	43,0	55,0	67,0	42,0
II группа	49,14±0,12	45,0	51,0	60,0	42,0
III группа	32,41±0,11	31,0	36,0	40,0	30,0
IV группа	32,77±0,11	31,7	36,0	39,0	31,0
Контроль	32,00±0,13	31,5	40,0	43,0	31,0
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0012 p2-4=0,0015				
Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ					
I группа	63,30±0,13	58,5	65,0	76,0	56,0
II группа	62,00±0,11	58,0	67,0	70,0	53,0
III группа	40,67±0,11	42,0	50,0	54,0	37,0
IV группа	47,20±0,12	43,0	51,0	54,0	39,0
Контроль	51,00±0,15	45,0	57,0	59,0	40,0
Значимость различий	p5-1,2,3,4<0,001 p1-3=0,0014 p2-4=0,0019				

Так, у этих пациентов средние значения показателей КСР и КДР были значимо выше, в сравнении с больными аналогичных групп без признаков ДКМП. По КСР – 50,1 и 49,14 мм в I и II группах, 32,41 и 32,77 мм в III-IV группах. По КДР соответственно 63,3 и 62,0 мм в I-II группах, 40,67 и 47,2 мм в III-IV группах. (Таблица 1). Одновременно с этим у больных с ДКМП были отмечены сниженные показатели предсердно-желудочкового соотношения, фракции выброса левого желудочка и относительной толщины стенок ЛЖ (Таблица 2). Все выявленные различия показателей были статистически значимы при  $p < 0,01$ .

Нужно отметить, что у больных с фибрилляцией предсердий без признаков ДКМП (IV группа) не было выявлено существенных изменений в параметрах эхокардиоскопии, которые могли бы служить основой для ранней диагностики или прогнозирования этого состояния. Различия в показателях линейных размеров полостей сердца и систолической функции миокарда

у больных с ФП и без нее были невысоки или находились на уровне статистической значимости. Это подтвердило наше предположение о том, что разработка модели прогнозирования ФП возможна только при комплексной оценке данных клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Таблица 2 – Распределение показателей систолической функции миокарда у больных обследованных групп

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

В ходе работы по изучению геометрического РМ ЛЖ у обследованных больных с хронической ИБС была изучена структура типов РМ в зависимости от наличия у больных ФП

и ДКМП. Ремоделирование миокарда по типу гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), как самый универсальный адаптивный механизм при ИБС, был выявлен абсолютно во всех группах обследованных больных. Увеличенная массы миокарда ЛЖ определялась у 80% и 90,5% больных с ДКМП в I и II группах; и у 63,5% и 52,9% больных без ДКМП из III и IV групп.

В соответствии с общепринятым пониманием РМ при ГЛЖ мы дополнительно выделяли концентрический (КГЛЖ) и эксцентрический (ЭГЛЖ) тип гипертрофии с дилатацией и без дилатации левого желудочка. Так, в группах больных, перенесших ИМ с наличием ДКМП ЭГЛЖ с его дилатацией, определялась в среднем у 63,5% больных, КГЛЖ только у 15-19% больных. Среди больных, перенесших ИМ без ДКМП (III-IV группы), наоборот – КГЛЖ определялась у 50,1% лиц, а ЭГЛЖ у 4,5-11,8% больных соответственно.

На геометрические типы РМ, несвязанные с ГЛЖ у больных, перенесших ИМ с наличием ДКМП приходилось в среднем 14,75% случаев, причем это было только концентрическое ремоделирование ЛЖ. В группах больных, перенесших ИМ без ДКМП на долю таких типов РМ пришлось в среднем 47,5%. Они были представлены концентрическим ремоделированием ЛЖ, изолированной гипертрофией МЖП. Частоты встречаемости этих типов не имели значимых статистических различий при сравнении с группами по наличию ДКМП и ФП.

Изучение структуры типов ремоделирования миокарда у больных с ИБС позволило понять, что ассоциировать 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. С этой целью среди множества параметров ЭхоКС нами были выбраны показатели выраженность изменения которых повышалась при наличии у больного ФП. Таким образом, были отобраны показатели отражающие систолическую дисфункцию ЛЖ – ОТСЛЖ, ИОМЛЖ, ММЛЖ; Индекс Tei, ФВ, КСРЛЖ и КСОЛЖ, КДРЛЖ и КДОЛЖ, ПЖО, МЛРЛП.

Перед тем, как приступить к разработке прогностической модели ФП у больных, перенесших ИМ, расчету ПК и созданию прогностических таблиц, мы логически объединили все изученные явления в патофизиологическую модель миокардиального фиброза у больных, перенесших ИМ, при котором может вероятно развиваться ФП. Для этого мы логически связали 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 в прогностические таблицы были включены признаки, определяемые анамнестическими данными, и некоторые данные физикального осмотра, что очень важно в практическом аспекте, так как длительность основного заболевания, степень тяжести ХСН, данные физикального осмотра и базового лабораторного обследования будут известны уже в первые сутки нахождения больного в стационаре. Нами было проанализировано более 20 параметров, включающих данные анамнеза и физикального осмотра, и отобрали из них только 9, 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  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . 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 превышает 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 протекторные 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 ис-

следований 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 единовременном 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.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Роль белков-матрисинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделировании миокарда / О.С. Полунина, **А.И. Аксенов** // **Астраханский медицинский журнал**. – 2016. – №2. – С.42-51.

2. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / О.С. Полунина, **А.И. Аксенов**, Е.И. Мясоедова // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2016. – №4. – С.64-69.

3. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза / О.С. Полунина, **А.И. Аксенов** // **Вестник Дагестанской Государственной медицинской академии**. – 2018. – №1 (26). – С.12-17.

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

5. Система матриксных металлопротеиназ-ингибиторов у больных с хронической ишемической болезнью сердца / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Сборник докладов II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых. – Екатеринбург, 2017. – Том I. – С. 178-183.

6. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы у больных с хронической ишемической болезнью сердца / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»: I Всероссийской конференции молодых терапевтов. – Москва, 2017. – С. 4.

7. Ремоделирование миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Тезисы докладов XII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2017. – С. 6.

8. Типы ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // II Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»: II Всероссийской конференции молодых терапевтов. – Москва, 2018. – С. 6.

9. Прогностическая роль белков-матриксинов в развитии фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Проблемы биологии и медицины: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». – Самарканд, 2018. – №4, 1 (105). – С. 10-11.

10. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Тезисы докладов XIII Национального конгресса терапевтов: материалы конкурса молодых терапевтов. – Москва, 2018. - С.165.

11. Роль белков-маркеров в ранней диагностике дилатационной кардиомиопатии ишемического генеза / **А.И. Аксенов** // Сборник тезисов VIII научно-практической конференции с международным участием, посвященной 170-летию кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова «Путь в науку». – Москва, 2019. – С. 55-56.

12. Диагностическая роль тканевого фактора роста-b в развитии дилатационной кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда / **А.И. Аксенов**, И.В. Севостьянова, Е.И. Мясоедова // Проблемы биологии и медицины: Материалы 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». – Самарканд, 2019. – №1, 1 (108). – С. 117.

13. Прогнозирование развития ишемической дилатационной кардиомиопатии у больных, перенесших инфаркт миокарда / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // III Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»: III Всероссийской конференции молодых терапевтов. – Москва, 2019. – С. 64.

14. Диагностическая значимость предсердно-желудочкового отношения у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Сборник тезисов III съезда терапевтов республики Саха (Якутия). – Якутск, 2019. – С. 36.

15. Диагностическая ценность определения неоптерина у больных с дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Сборник тезисов III съезда терапевтов республики Саха (Якутия): Материалы конкурса молодых терапевтов. – Якутск, 2019. – С. 63.

16. Диагностическая значимость определения тканевого фактора роста-b у больных хронической ишемической болезнью сердца / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Сборник тезисов VI съезда терапевтов Южного федерального округа. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 69.

17. Диагностическая роль эхокардиоскопических параметров у больных с постинфарктным ремоделированием миокарда / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина, Е.И. Мясоедова // Сборник материалов IV международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2019. – С. 152-153.

18. Иммунологические аспекты миокардиального фиброза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда / **А.И. Аксенов**, О.С. Полунина // Тезисы докладов XIV Национального конгресса терапевтов с международным участием. – Москва, 2019. – С. 4.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИОМЛЖ	– индекс объем-масса левого желудочка
КДОЛЖ	– конечный диастолический объем левого желудочка
КДРЛЖ	– конечный диастолический размер левого желудочка
КСОЛЖ	– конечный систолический объем левого желудочка
КСРЛЖ	– конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МЛРЛП	– медиально-латеральный размер левого предсердия в диастолу
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ММП1	– матриксная металлопротеиназа-1
ОТСЛЖ	– относительная толщина стенок левого желудочка
ПЖО	– предсердно-желудочковое отношение
РМ	– ремоделирование миокарда
ТИМП1	– тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность

АКСЕНОВ Александр Игоревич

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

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать . . . 2022  
Тираж 100 экз. Заказ №

---

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