

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Керчева Мария Анатольевна

ИЗМЕНЕНИЯ БИОМЕХАНИКИ СЕРДЦА И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПЕРВИЧНЫМ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.1. Эпидемиология инфаркта миокарда.....	14
1.2. Ремоделирование сердца после инфаркта миокарда.....	15
1.3. Основы биомеханики сердца. Технология 2D speckle tracking эхокардиография, ее роль в оценке биомеханики сердца у больных острым первичным инфарктом миокарда	19
1.3.1. Анатомические особенности строения сердечной мышцы. Основы биомеханики сердечного цикла. Особенности биомеханики сердца, ее основные параметры	19
1.3.2. Основы новой ультразвуковой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии. Её место в анализе биомеханики сердца	23
1.4. Маркеры субклинического воспаления, биомеханического стресса, деградации межклеточного матрикса и их роль в развитии неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным инфарктом миокарда	27
1.5. Доксидиклин и его влияние на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным инфарктом миокарда.....	31
2.1. Протокол исследования	34
2.2. Общая характеристика исследуемых больных	39
2.3. Клинические исследования	42
2.4. Методы оценки размера инфаркта миокарда.....	44
2.4.1. Электрокардиография.....	44
2.4.2. Определение активности креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы MB, тропонина I	45

2.5. Селективная коронароангиография	45
2.6. Эхокардиография	46
2.7. Определение маркеров субклинического воспаления, деградации межклеточного матрикса и биомеханического стресса у больных острым первичным инфарктом миокарда в ранний и отдаленный период	51
2.8. Статистическая обработка данных	52
3.1. Характеристика клинического течения инфаркта миокарда у больных в различные сроки заболевания	54
3.1.1. Характеристика осложнений острого инфаркта миокарда и их динамика у больных в госпитальные и отдаленные сроки заболевания	54
3.1.2. Частота развития и динамика коронарных событий у больных в госпитальные и отдаленные сроки острого инфаркта миокарда.....	56
3.1.3. Характеристика методов лечения у больных в различные сроки инфаркта миокарда	57
3.2. Межоператорская воспроизводимость параметров трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking эхокардиографии у больных с острым первичным инфарктом миокарда.....	59
3.3. Изменение биомеханики сердца в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	61
3.3.1. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	61
3.3.2. Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	64
3.3.3. Взаимосвязь параметров стандартной трансторакальной	

эхокардиографии и параметров режима 2D speckle tracking	
эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда в	
госпитальный период заболевания	68
3.3.4. Раннее ремоделирование левого желудочка и параметры	
трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking	
эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда в	
госпитальный период заболевания	69
3.4 Изменение биомеханики сердца в отдаленные сроки первичного	
переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	73
3.4.1 Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии в	
отдаленные сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом	
сегмента ST	73
3.4.2 Динамика показателей режима 2D speckle tracking эхокардиографии	
в отдаленные сроки первичного переднего инфаркта миокарда с	
подъемом сегмента ST	74
3.4.3 Взаимосвязь между параметрами трансторакальной	
эхокардиографии и параметрами режима 2D speckle tracking у пациентов	
с острым инфарктом миокарда в отдаленные сроки заболевания	77
3.4.4. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и параметры	
трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking у	
пациентов с острым инфарктом миокарда в отдаленный период	
заболевания	78
3. 5. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса,	
гемодинамического стресса, системного воспаления в госпитальные и	
отдаленные сроки инфаркта миокарда	83
3.5.1. Маркеры деградации межклеточного матрикса, гемодинамического	
стресса, субклинического воспаления и их связь между собой, с клинико-	

анамнестическими данными у пациентов с острым инфарктом миокарда	91
3.5.2. Маркеры деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, субклинического воспаления и их связь с развитием раннего и позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда	92
3.8. Влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на клиническое течение инфаркта миокарда и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инфаркт миокарда (ИМ) – заболевание, занимающее значимое место в структуре инвалидизации и смертности населения. Широкое внедрение в рутинную клиническую практику различных методов и режимов экстренной реперфузии миокарда, включая тромболитическую терапию (ТЛТ) и эндоваскулярные вмешательства на коронарном русле, повышение качества и частоты внедрения коронарного шунтирования, применение современной дезагрегантной и антитромботической терапии, активная первичная и вторичная профилактика заболевания позволили значимо снизить смертность от ИМ [4, 12, 38, 40, 211]. Однако, однолетняя летальность больных, перенесших ИМ и подвергшихся эффективной реваскуляризации миокарда, составляет 8–15% [35, 165], а среди благополучно переживших ИМ 80% больных уже не возвращаются к прежней трудовой деятельности [5, 7].

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из лидирующих причин смертности у пациентов с ИМ [22, 25] и приводит к повторной госпитализации в течение первого года в 20% случаев [94]. Морфологическим субстратом для развития ХСН после перенесенного ИМ является развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) [89]. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на протяжении нескольких десятилетий является общепринятым критерием риска неблагоприятного течения постинфарктного периода, включающего в себя в том числе и развитие неблагоприятного ЛЖР [143]. Однако оценка ФВ ЛЖ является оператор-зависимой и требует наличия опыта у исследователя, в связи с чем обладает невысокой межоператорской воспроизводимостью [208]. Более того, у 2/3 пациентов, госпитализированных с острым ИМ (ОИМ) благодаря своевременному лечению, ФВ ЛЖ находится в пределах нормальных значений [48, 49]. Новая технология 2D speckle tracking эхокардиография позволяет анализировать биомеханику сердца в полуавтоматическом режиме [49, 69]. Наиболее перспективным показателем, отражающим нарушение систолической

функции ЛЖ, является 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении [143]. Ее оценка рекомендована к внедрению в рутинную клиническую практику, определены ее референсные значения [69]. Однако референсные значения других показателей биомеханики ЛЖ и их изменения во времени в ответ на ИМ, их возможности в оценке постинфарктного ремоделирования сердца изучены недостаточно, существующие данные малочисленны [215].

Клеточно-молекулярная перестройка миокарда, происходящая в ответ на ОИМ, несомненно, является основой развития неблагоприятного ЛЖР [44, 56]. При этом отмечается сложность и множество механизмов с прямой и обратной связью, определяющих воспалительную реакцию в ответ на ишемический некроз, переход воспаления в заживление, изменение межклеточного матрикса и формирование рубца, процессы регенерации и ангиогенеза, ответ системы нейрогормональной регуляции в ответ на изменение гемодинамического стресса. Предпринято множество попыток определить наиболее значимый биохимический маркер каждого процесса, который мог бы определить ведущий механизм прогрессирующего ремоделирования сердца у каждого больного и стать универсальным маркером постинфарктного ремоделирования ЛЖ [18, 50, 126, 171]. Однако полученные ранее данные разобщены, в учет взяты показатели, определенные в различные сроки ИМ, спектр изучаемых маркеров различен, данные разных исследовательских групп не всегда воспроизводимы, что определяет актуальность задачи поиска наиболее чувствительного и специфичного маркера неблагоприятного ЛЖР.

Возможность предотвращения прогрессирования неблагоприятного ЛЖР посредством ингибирования активности системы деградации межклеточного матрикса лекарственными препаратами является не реализованной, представляет большой интерес и может стать «шагом вперед» в развитии персонализированной медицины для пациентов с ИМ [79, 200]. Одним из препаратов, подавляющим синтез и активность матриксных металлопротеиназ (ММП), является доксициклин [200]. Однако существующие в настоящее время данные

относительно влияния доксициклина на активность ММП у больных ИМ на процесс ремоделирования сердца противоречивы [79, 81, 83, 200].

Таким образом, изучение изменений биомеханики сердца с помощью технологии 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с ОИМ позволит оценить возможности применения данной технологии в оценке нарушений систолической функции ЛЖ и последующего развития неблагоприятного ЛЖР. Определение изменений сывороточных уровней маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза в сравнительном аспекте в ранние и отдаленные сроки у больных ОИМ позволит получить аналитические характеристики показателей, а также определить влияние на их активность фармакоингибирования доксициклином.

Цель исследования

Изучить изменения биомеханики сердца с помощью технологии «след пятна» в режиме двухмерной визуализации (2D speckle tracking эхокардиографии), а также определить влияние адъювантного курса терапии доксициклином на сывороточные уровни маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза и постинфарктное ремоделирование сердца у пациентов с острым первичным передним Q-ИМ с подъемом сегмента ST (Q-ИМспST).

Задачи исследования

1. Изучить межоператорскую воспроизводимость показателей биомеханики сердца по данным 2D speckle tracking эхокардиографии у больных в ранние и отдаленные (через 6 месяцев) сроки острого первичного переднего Q-ИМспST.
2. Проанализировать динамику показателей биомеханики сердца с использованием технологии 2D speckle tracking эхокардиографии больных с острым первичным передним Q-ИМспST в ранние и отдаленные сроки заболевания.
3. На основании анализа параметров режима 2D speckle tracking эхокардиографии в динамике определить прогностическое значение показателей биомеханики сердца в оценке нарушений систолической функции ЛЖ во время и после острого первичного переднего Q-ИМспST.

4. Изучить динамику сывороточного уровня маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза в ранние и отдаленные сроки у больных острым первичным передним Q-ИМспST.

5. Определить наиболее значимые маркеры сердечно-сосудистого гомеостаза в развитии неблагоприятного ЛЖР.

6. Изучить влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на клиническое течение ИМ, сывороточные маркеры сердечно-сосудистого гомеостаза и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца.

Научная новизна

Впервые была проведена серийная оценка показателей биомеханики сердца с использованием метода 2D speckle tracking эхокардиографии у больных ИМ, проанализирована их ранняя и поздняя динамика, оценена межоператорская воспроизводимость технологии. Обнаружено, что снижение 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении до -15% и более к 3-м суткам ОИМ связано с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

Впервые изучена ранняя и отдаленная динамика совокупности маркеров гемодинамического стресса, субклинического воспаления и деградации межклеточного матрикса с помощью многократной оценки их уровней у больных с ОИМ.

При сравнительном анализе маркеров гемодинамического стресса обнаружено, что нормализация сывороточного уровня стимулирующего фактора роста (suppression of tumorigenicity (sST2)) и натрийуретического гормона N-концевого пропептида (NTproBNP) происходила в разные сроки: sST2 нормализовался к 7-м суткам ИМ, NTproBNP снижался к 6-месячному периоду наблюдения. Выявлена разнонаправленная динамика ММП: сывороточный уровень ММП-9 был повышен в 1-е сутки ОИМ, однако к 7-м суткам отмечалось его снижение, сывороточный уровень ММП-3 напротив повышался к этому сроку. Повышенные значения сывороточного уровня sST2 к 7-м суткам ИМ

связаны с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

Впервые изучено влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним ИМспST в условиях фармако-инвазивного подхода на раннюю и отдаленную динамику сывороточных уровней ММП-2, 3, 9, а также на уровень маркеров, характеризующих деградацию коллагена и субклиническое воспаление.

Научно-практическая значимость

Для использования в условиях реальной клинической практики разработана новая медицинская технология «Диагностика нарушений биомеханики сердца у больных во время и после первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST». Получен патент «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка сердца у больных острым передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 6 месяцев от начала заболевания».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди показателей технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, оцененных в динамике у пациентов с первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, наилучшей межоператорской воспроизводимостью обладает показатель 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении. Выраженность его изменения взаимосвязана с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

2. Динамика сывороточных уровней маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза у больных с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является разнонаправленной и отражает воспаление, деградацию межклеточного матрикса и изменения гемодинамического стресса. Сывороточные уровни sST2, NT-proBNP, СРБ и ММП-9 связаны с инструментальными показателями изменения структуры и функции левого желудочка, в условиях множественной регрессионной модели развитие позднего

неблагоприятного ремоделирования левого желудочка ассоциировано с повышенным уровнем маркера sST2.

3. Назначение адъювантного курса терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST снижает активность воспалительной реакции в ранние сроки инфаркта миокарда, подавляет деградацию коллагена I к поздним срокам наблюдения. Доксициклин снижает сывороточный уровень ММП-3, однако не влияет на уровни ММП-2 и -9, а также и на процессы структурно-функциональной перестройки миокарда.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре кардиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются при обучении магистров на базе лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» и ординаторов НИИ кардиологии, Томского НИМЦ (г. Томск).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, широким спектром проведенных клинико-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна исследования, поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 20 всероссийских и международных конференциях: на V международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с IX

Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2015), 5-й Международной научной конференции «Новые оперативные технологии» (Томск, 2015), 4-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015), Heart Failure 2015 and World Congress on Acute Heart Failure (Севилия, 2015), Ежегодном научно-практическом форуме молодых ученых "Актуальные вопросы экспериментально кардиологии" с конкурсом работ молодых ученых (Томск, 2016), Frontiers in CardioVascular Biology (Флоренция, 2016), Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» (Рязань, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов 2016 «Кардиология-2016: Вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016), Acute cardiovascular care 2016 (Лиссабон, 2016), Всероссийской конференции памяти академика РАМН В.В. Пекарского совместно с XVII Ежегодным научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2016), Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» и Форуме молодых кардиологов «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017), Heart Failure 2017 and World Congress on Acute Heart Failure (Париж, 2017), XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017), II Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (Томск, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов 2017 (Санкт-Петербург, 2017), Acute Cardiovascular Care 2018 (Милан, 2018), Frontiers in CardioVascular Biology 2018 (Вена, 2018), Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018), Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых "От профилактики к высоким технологиям в кардиологии" (Кемерово, 2018), Конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 5 статей в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 1 англоязычная статья, опубликованная в издании, индексируемом базой данных Web of Science, 1 патент, внедрена 1 новая медицинская технология. Протокол исследования и его результаты под названием «MASTARD» (№NCT02562651) и его результаты опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Личный вклад

Все клинико-anamnesticheskie, лабораторные, инструментальные данные, представленные в диссертации, обработаны, проанализированы и описаны лично автором. Автор проводил постпроцессинговую обработку данных ультразвукового исследования сердца, а также статистическую обработку и анализ полученных данных.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками, содержит 22 таблицы. Список литературы включает 223 источника (35 отечественных и 188 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология инфаркта миокарда

С момента первого описания такой нозологической единицы, как ИМ прошло уже более ста лет [155] и, безусловно, понимание этиологии, патогенеза данного заболевания, а также его диагностика, лечение и профилактика в настоящий момент находятся на высоком уровне [20, 37, 38, 40, 162]. Эффективное применение и внедрение в практическое здравоохранение различных методов и режимов экстренной реперфузии миокарда, включая ТЛТ и эндоваскулярные вмешательства на коронарном русле, появление большого количества центров первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), повышение качества и частоты внедрения в рутинную практику коронарного шунтирования, активное внедрение в стратегию ведения пациентов нейрогуморальной терапии, наличие современных общепринятых рекомендаций по ведению пациентов с ИМ, доступных к использованию в повседневной практике [38, 211], позволило значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и изменить структуру заболеваемости [4, 10, 11, 12, 37, 40, 78, 185, 212, 213]. Однако, по данным европейского регистра 20% сердечно-сосудистых смертей приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС), из них 13% случаев составляет ИМ, занимая значимое место в структуре инвалидизации и смертности населения [5, 15, 40, 53, 146].

Согласно последним данным европейских регистров ИМспST чаще встречается у молодых пациентов, преимущественно мужского пола [176, 207], что безусловно актуализирует его детальное изучение. Известно, что в европейских странах ИМспST встречается у 44–142 пациентов на 100 тыс. населения в год в зависимости от страны [162, 185, 192], в США эта цифра составляет 50 случаев на 100 тыс. [94]. В России по данным регистра «Рекорд-3» частота встречаемости ИМспST составляет 37% случаев среди пациентов, поступивших в стационар с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) [36].

Внутригоспитальная летальность данной когорты пациентов колеблется от 4-х до 12% по данным европейских регистров [127], летальность в течение года составляет 10% [162]. Стоит обратить внимание на то, что по данным результатов европейских исследований 20% пациентов поступают в стационар в поздние сроки ИМ, когда реперфузионная терапия уже малоэффективна [89]. В Российской Федерации позднее поступление пациентов в сосудистый центр обусловлено также и удаленностью части населения [7], а ТЛТ не всегда бывает достаточно эффективной.

Известно, что у каждого шестого пациента после ИМ (в 15,3% случаев) развивается одно из его наиболее частых осложнений – ХСН [32, 94], являющаяся в стадии декомпенсации наряду с кардиогенным шоком лидирующей причиной смертности при ИМ [19, 22, 25, 33, 39, 157]. Стоит отметить, что в последнее десятилетие было разработано несколько шкал по стратификации риска сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций пациентов с ХСН, однако благодаря их использованию риск смертности возможно оценить с высокой точностью, оценка же прогноза в отношении частоты развития декомпенсации ХСН и госпитализаций у данной когорты пациентов не обладает высокой точностью [163, 186, 221].

Таким образом, несмотря на существующие успехи в области изучения патогенеза ИМ и поиска эффективных путей его лечения, активную первичную и вторичную профилактику заболевания, ИМ по-прежнему является часто встречающимся заболеванием и связан с высоким риском развития ХСН, в основе которой лежит постинфарктное ЛЖР. В связи с чем, проблема изучения ИМ не теряет своей актуальности и в настоящее время.

1.2. Ремоделирование сердца после инфаркта миокарда

Известно, что ОИМ является динамичным процессом, изменения гемодинамики и топографии ЛЖ, а также молекулярные, клеточные и

интерстициальные изменения в миокарде происходят уже в пределах нескольких часов или суток от начала заболевания, а затем продолжаются в течение длительного времени, в связи с чем выделяют раннее, происходящее в пределах первых 72-х часов от начала заболевания, и позднее, происходящее после 72-х часов постинфарктное ремоделирование сердца [21, 26, 89, 114, 117, 167]. В последние 30 лет проблеме ремоделирования сердца после ИМ посвящено большое количество исследовательских работ [21, 26, 89, 159]. Несмотря на изученность проблемы, развитие неблагоприятного ЛЖР отмечается в 30% случаев у пациентов после острого ИМсрST [89]. Стоит отметить, что основные механизмы развития ЛЖР, последовательность событий, ведущих к нему, были изучены еще до внедрения в рутинную клиническую практику инвазивной стратегии реперфузии миокарда, нейрогормональной терапии [119, 159].

Все ранее существующие работы по ремоделированию сердца можно разделить и в то же время объединить для обоснования двух принципиально отличающихся парадигм постинфарктного ЛЖР (Рисунок 1.1).

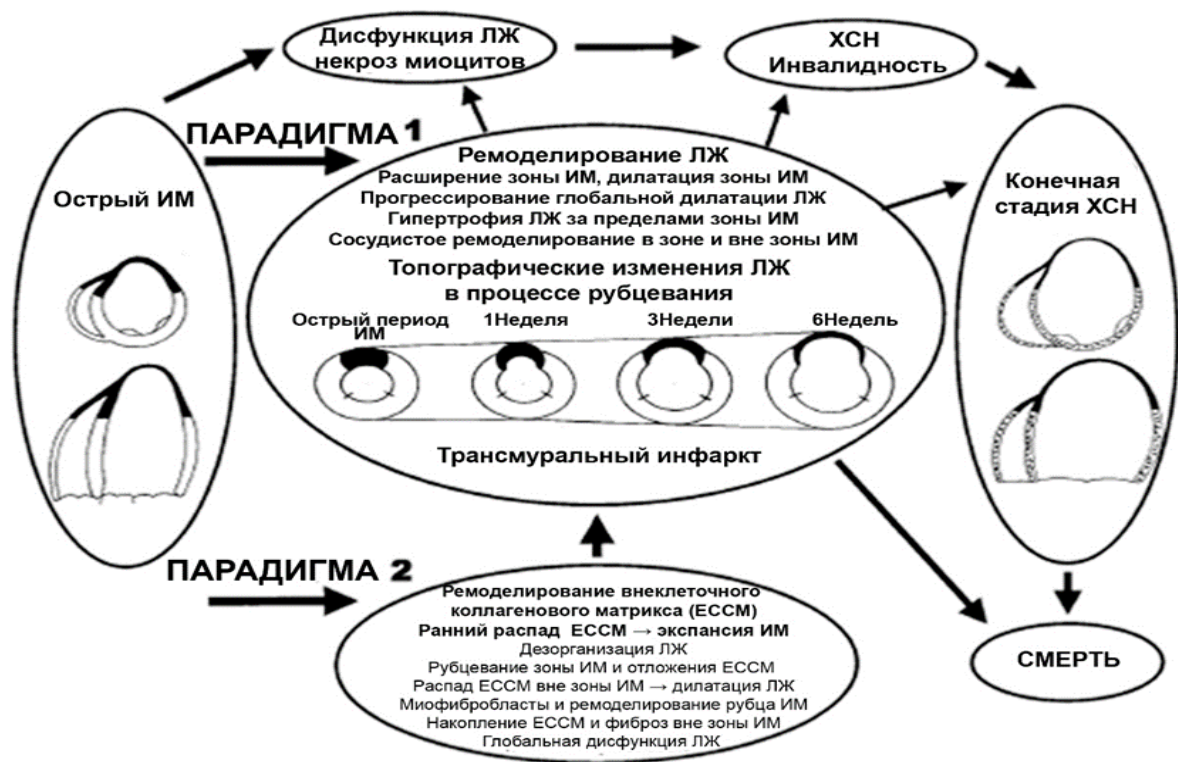


Рисунок 1.1 – Основные парадигмы развития ЛЖР.

Согласно первой парадигме, после выключения из акта сокращения пораженного участка сердечной мышцы, происходит увеличение размеров и искажение формы ЛЖ [21, 159, 184]. Эта дилатация ЛЖ является ранним ответом на снижение сократимости миокарда и направлена на поддержание ударного объема (УО) за счет увеличения его конечного-диастолического объема (КДО). Кроме того, установлено, что в ранние сроки ИМ увеличение размеров и объемов ЛЖ происходит за счет экспансии инфаркта – растяжения и истончения миокарда инфарктированного региона. Тогда как в поздние сроки заболевания дилатация ЛЖ прогрессирует преимущественно за счет структурной перестройки интактного миокарда – позднее ЛЖР [26, 113]. Этот подход к изучению развития неблагоприятного ЛЖР, основанный на изучении изменений геометрии и структуры сердца, оценивает ЛЖР с помощью трансторакальной эхокардиографии. Увеличение КДО и/или конечного-систолического объема (КСО) ЛЖ более, чем на 15–20% от начала заболевания до 3–6 месяца в отдаленный период наблюдения (согласно усмотрению исследователей) служит критерием развития неблагоприятного ЛЖР [72, 82, 120, 199]. Известно, что указанные параметры трансторакальной эхокардиографии наряду с ФВ ЛЖ, обладают прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятного ЛЖР [49, 72, 198]. Однако с появлением новой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, анализирующей биомеханику сердца в полуавтоматическом режиме, возможностей для изучения сложной структуры сердца стало больше [49, 69, 91]. Этот метод позволяет оценить деформацию миокарда в трех направлениях: продольном, радиальном и циркулярном, а также ротацию верхушки и основания ЛЖ и их скоростные характеристики [69, 77]. Его применение снижает субъективность и оператор-зависимость, характерную для стандартной трансторакальной эхокардиографии, однако существующие на данный момент рекомендации по применению технологии 2D speckle tracking эхокардиографии включают в себя лишь определение параметра 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении [69]. Данных относительно границ нормы, динамики изменения параметров биомеханики сердца в ранние сроки

после ИМ, рекомендуемых сроках их оценки, а также их прогностической ценности в отношении оценки развития неблагоприятного ЛЖР пока недостаточно.

Согласно второй парадигме, основой ранней и долговременной структурно-функциональной перестройки сердца после ИМ являются изменения и нарушения обмена соединительной ткани в ответ на ИМ и последующее асептическое воспаление [6, 43, 76, 103, 132, 161, 197, 219]. Активизация системы ММП в условиях субклинического воспаления, ведет к распаду коллагена и последующей дилатации полостей сердца, его фиброзу и в конечном счете к развитию ХСН [50, 126, 219]. Маркеры субклинического воспаления и гемодинамического стресса наряду с маркерами деградации межклеточного матрикса, также показали свою вовлеченность в процесс развития неблагоприятного ЛЖР [16, 18, 148, 188].

Таким образом, уже получены и внедрены в клиническую практику ультразвуковые критерии развития неблагоприятного ЛЖР, позволяющие констатировать факт развития данного осложнения ИМ. Однако, изучение структурно-молекулярной перестройки ЛЖ, а именно динамики сывороточных уровней отдельных биомаркеров, участвующих в развитии ЛЖР, взаимосвязей этих величин между собой и с клинико-инструментальными данными, позволит глубже изучить патогенез развития неблагоприятного ЛЖР. Существующие данные основаны преимущественно на результатах экспериментальных исследований, сроки определения маркеров различны, различны и совокупности исследуемых маркеров. Исследований, включающих в себя совместный анализ маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, субклинического воспаления, поэтапно оцененных в ранний и отдаленные сроки ИМ, ранее проведено не было. Уникальность нашего исследования также состоит и в том, что при реваскуляризации миокарда у исследуемых нами пациентов применялся фармако-инвазивный подход, что в основном обусловлено реалиями существующей клинической практики в Российской Федерации, связанными в свою очередь с территориальными особенностями. Поиск наиболее вероятных маркеров развития неблагоприятного ЛЖР и сроки их определения, обладающие

наибольшей прогностической ценностью в определении развития неблагоприятного ЛЖР, позволит в будущем ингибировать его развитие и прогрессирование уже на ранней стадии, предупреждая тем самым развитие ХСН у данной категории больных.

1.3. Основы биомеханики сердца. Технология 2D speckle tracking эхокардиография, ее роль в оценке биомеханики сердца у больных острым первичным инфарктом миокарда

1.3.1. Анатомические особенности строения сердечной мышцы. Основы биомеханики сердечного цикла. Особенности биомеханики сердца, ее основные параметры

Анатомия сложной структуры миокарда была описана еще в 1669 году [128], однако ее подробный анализ с последующей интеграцией в клиническую практику стал доступным лишь к началу 21 века с помощью внедрения современных визуализирующих технологий, создающих пространственные изображения [69, 217]. Известно, что миокард желудочков сердца состоит из трех основных мышечных слоев, ход волокон которых имеет разное направление: субэндокардиальный и субэпикардиальный слои – продольное направление, циркулярный слой, напротив, расположен перпендикулярно к ним и составляет $\frac{3}{4}$ стенки желудочков. Взаимодействие слоев миокарда с последующей деформацией каждого участка стенки желудочков во время систолы, однако, с сохранением постоянной геометрической формы ЛЖ, обеспечивается таким свойством стенки миокарда, как несжимаемость [31]. Субэпикардиальный слой, начинаясь в области атриовентрикулярных фиброзных колец, спускается косо влево и вниз и, проходя через верхушку сердца (vortex cordis), уходит на внутреннюю поверхность стенки желудочков, где образует субэндокардиальный слой, волокна которого идут вверх и прикрепляются к фиброзным

атриовентрикулярным кольцам [128]. Из этого можно сделать вывод, что оба этих слоя образуют единое анатомическое образование, характеризующееся параллельным ходом волокон. Также существует теория, предложенная G. Torrent (1980) и показывающая, что миокард левого и правого желудочков представляет собой единую мышечную полосу, которая начинается в устье легочной артерии, делает два оборота и заканчивается в устье аорты [196].

Известно, что сердечный цикл состоит из двух ключевых фаз – сокращения (систолы) и расслабления (диастолы). Каждый из вышеописанных слоев миокарда выполняет свою значимую роль в той или иной фазе. Систола начинается с фазы изоволюмического сокращения, выраженного в сокращении внутренней прямой и наружной косой мышц, в результате чего происходит перемещение объема крови из пути притока в путь оттока, диаметр желудочка уменьшается. Такое сокращение имеет место, когда оба желудочка наполнены и клапаны закрыты. Последовательно в сокращение вовлекаются все базальные (циркулярные) волокна, что приводит к выпрямлению пути оттока, быстрому повышению внутрижелудочкового давления, закрытию атриовентрикулярных клапанов и растяжению первых двух мышц. В конце фазы максимального изгнания заканчивается сокращение циркулярных мышц, мышечные волокна расслабляются и начинают растягиваться силой продолжающих сокращаться внутренней прямой и наружной косой мышц в фазу редуцированного изгнания. Заканчивается их сокращение с окончанием фазы быстрого наполнения. Диастола желудочков состоит из следующих фаз – изоволюмического расслабления, фазы наполнения, включающей быстрое и медленное наполнение, а также систолы предсердий [17, 31].

Одним из основных параметров, анализируемых при помощи новой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, является деформация миокарда и ее скоростные характеристики [49, 58, 72, 201, 208]. Деформация миокарда представляет собой степень изменения величины объекта по отношению к его изначальной величине (форме), и выражается в процентах [2, 199]. Впервые способ расчета глобальной деформации был описан Heimdal A. в 1998 гг. [175].

Деформация (ε) рассчитывается следующим образом: $\varepsilon = (L - L_0) / L_0$, где L – длина объекта после деформации, а L_0 – исходная длина объекта. Во время сердечного цикла деформацию ЛЖ можно проследить в трех направлениях, согласно существующей градации слоев мышцы сердца – продольном, радиальном, по окружности. Продольная деформация ЛЖ представлена укорочением продольных волокон субэндокардиального слоя в направлении от основания к верхушке во время систолы, имеет отрицательное значение [199, 49]. Деформация в радиальном направлении обусловлена утолщением волокон субэпикардиального слоя миокарда [85]. Деформация по окружности представляет собой укорочение циркулярных волокон миокарда ЛЖ вдоль кругового периметра короткой оси, выражается отрицательными значениями [58]. Деформация обладает и скоростной характеристикой, выражающейся в с^{-1} и имеющей направление аналогичное деформации [202]. Рассчитывается она по следующей формуле $SR = \Delta L / L_0 / \Delta t = v(L_0) - v(\Delta L + L_0) / L_0$, где ΔL – изменение длины, Δt – время для изменения длины, v – скорость изменения длины.

Также было обнаружено, что в момент систолы движения верхушки и базального отдела ЛЖ разнонаправлены: ротация верхушки ЛЖ (если смотреть от вершины) происходит против часовой стрелки, основания – по часовой стрелке. Одномоментный поворот верхушки и основания в разных направлениях осуществляет скручивание ЛЖ, играющее важную роль в желудочковой производительности [28, 204]. Этот показатель является разницей средних значений базальной и апикальной ротации ЛЖ и измеряется в градусах или радианах [28, 122]. В диастолу наблюдается раскручивание ЛЖ, выражающееся разницей между апикальной и базальной ротацией, выражается также в градусах или радианах [199]. Также существуют и скоростные характеристики скручивания и раскручивания ЛЖ, оценивающиеся в $\text{градус}/\text{с}^{-1}$ ($0/\text{с}^{-1}$) [45]. Стоит отметить и наличие величины поворота (торсии) ЛЖ по его длинной оси, выраженной по формуле: $\text{скручивание ЛЖ} / l$, где l – расстояние от основания до верхушки, выраженное в градусах на сантиметр [192].

Во время работы сердца его верхушка практически не движется в течение всего сердечного цикла, в то время как основание совершает значительные движения вверх и вниз. Стоит отметить, что верхушка сердца совершает поворот по часовой стрелке в фазу изоволюмического сокращения (апикальная ротация ЛЖ), однако во время выброса ЛЖ ротация меняет свое направление [182]. Базальная ротация ЛЖ ниже по абсолютному значению величины и имеет противоположное апикальной ротации ЛЖ направление [28, 195]. Ротация является угловым смещением отдела ЛЖ по короткой оси, анализируется относительно верхушки, выражается в градусах или радианах [45].

Стоит отметить, что перестройка миокарда, являющаяся следствием перенесенного ИМ, затрагивает, как зону инфаркта, так и соседние периинфарктные участки, в связи, с чем происходит сложная структурная перестройка миокарда ЛЖ – ЛЖР. Изучение изменений сложной пространственной архитектоники миокарда в ответ на перенесенный инфаркт позволит глубже проанализировать происходящие структурные изменения в миокарде и расширить наше понимание о процессе развития неблагоприятного ЛЖР. В рутинную клиническую практику уже внедрена оценка показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, определены его референсные значения [69]. Однако, референсные значения показателей ротации, скручивания ЛЖ и их скоростных характеристик, принимающих активное участие в биомеханике ЛЖ [2, 87], у пациентов с ИМ изучены недостаточно, существующие данные малочисленны [46, 72, 164, 215], основаны на экспериментальных данных. В связи с чем оценка влияния ИМ на изменение всех основных параметров биомеханики ЛЖ, является актуальной и целесообразной задачей.

1.3.2. Основы новой ультразвуковой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии. Её место в анализе биомеханики сердца

Эхокардиографическое обследование, выполненное на современной ультразвуковой системе, позволяет решить многие вопросы, связанные с оценкой прогноза болезни, структурного и функционального состояния камер сердца у больных после ИМ. Традиционно для эхокардиографической количественной оценки развития ЛЖР использовали объемы ЛЖ, полученные, как с помощью бипланового метода, так и только из одной позиции, в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [178]. Хотя измерение объемов из двух и одной позиций не являются взаимозаменяемыми, оба способа одинаково чувствительны для обнаружения процессов ремоделирования и ухудшения сократимости ЛЖ [29]. Оценка контрактильной функции ЛЖ у пациентов в ранние и отдаленные сроки ИМ также обладает высокой прогностической ценностью, отражает эффективность терапии, направленной на предупреждение постинфарктного ЛЖР, и оценивается при помощи показателей трансторакальной эхокардиографии, таких как ФВ ЛЖ, индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ [214]. Однако стоит отметить, что эти показатели обладают плохой межоператорской воспроизводимостью и требуют наличия опыта у исследователя [91]. Вместе с тем, признается и то, что в ряде случаев результаты исследования зависят от качества серошкального изображения, которое не всегда оптимально, даже на приборах с функцией второй тканевой гармоник. Продолжается поиск новых ультразвуковых технологий и технологий постпроцессинговой обработки ультразвукового сигнала для более точной, хорошо воспроизводимой оценки биомеханики сердца и ее нарушения после ИМ [69, 77, 217]. Безусловно, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является одним из наиболее достоверных неинвазивных способов оценки движения миокарда в пределах его стенки в течение сердечного цикла, способным оценить миокард во всех направлениях [206]. Однако, этот метод трудоемкий, дорогостоящий, доступный

не всем категориям пациентов, требующий длительной обработки, и не всегда являющийся доступным в рутинной практике.

К актуальным, интенсивно изучаемым в настоящее время технологиям, относят 2D speckle tracking эхокардиографию, или технологию «след пятна» [69, 217], способную оценивать систолическую и диастолическую функцию ЛЖ в полуавтоматическом режиме. Предшественником впервые предложенной в 2004 году технологии, являлась тканевая доплерография, обладающая рядом преимуществ, таких как высокая временная разрешающая способность, большой опыт применения в исследованиях [3]. Однако, существуют и значимые ограничения этой технологии, а именно необходимость наличия высокой частоты кадров; зависимость от эффекта «подтягивания» (tethering) – зоны а-, гипокинеза могут подтягиваться вслед за активно сокращающимися участками живого миокарда, расположенными по соседству и могут быть ложно оценены, как деформация с отрицательным значением; наличие угловой зависимости, меньшая разрешающая способность; меньшая автоматизированность технологии; меньшая возможность в оценке верхушки сердца; меньшая воспроизводимость [3]. Обязательными условиями записи корректного изображения технологии «след пятна» являются наличие адекватного и устойчивого сигнала электрокардиограммы (ЭКГ) с отчетливо различимыми QRS и P, с соотношением показателей движения и деформации с фазами сердечного цикла; качественной двухмерной картинкой с четкими границами эндокарда; угла между лучом сканирования и направлением движения изучаемой стенки не более 20; частоты кадров от 40 до 110 кадров в секунду; трех последовательных сердечных циклов в условиях регулярного ритма [3, 143, 199]. Стоит отметить, что среди ограничений технологии отмечается незначительное расхождение данных в зависимости от используемых пакетов программного обеспечения (ПО) для анализа данных, полученные результаты не являются взаимозаменяемыми между различными производителями [65, 68, 199].

Технология «след пятна» основана на анализе движения ультразвуковой картины миокарда В-модального изображения серой шкалы. Выделяется

уникальная совокупность пятен серой шкалы – kernels, состоящая из 20–40 пикселей и отслеживается ее движение в течение всего сердечного цикла от кадра к кадру. Эта картинка, двигающаяся вслед за движением миокарда, именуется спеклом и остается неизменной и узнаваемой при последующем отслеживании на протяжении всего цикла [28,199]. Программное обеспечение, отслеживая изменения участка в пространстве, извлекает информацию о смещении, скорости движения, деформации и скорости деформации определенного региона миокарда.

Помимо изучения деформации и ее скоростных характеристик в трех пространственных направлениях – продольном, циркулярном и радиальном, становится возможной оценка ротационных характеристик ЛЖ [28, 69, 77, 217]. После определения границ эндокарда ЛЖ в 2- и 4-камерной позициях из верхушечного доступа, а также на уровне базального и верхушечных отделов ЛЖ из парастерального доступа, ПО производит анализ данных в полуавтоматическом режиме, генерируя кривые деформации для каждого сегмента, затем создает 17-сегментарную топографическую модель деформации в виде «бычьего глаза» [3; 69].

Высокая межоператорская воспроизводимость новой технологии, простота использования, способствовали её скорейшему внедрению в клиническую практику [49, 91, 143, 198]. Наилучшая воспроизводимость отмечена для показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, для него же опубликованы и референсные значения в рекомендациях по применению данной технологии в клинической практике [69; 208]. Стоит отметить, что только этот показатель рекомендован для внедрения в рутинную клиническую практику на данный момент, величина его референсных значений колеблется от -16 до -19% в зависимости от используемого ПО [68, 69].

Существует ряд исследований, данные которых подтвердили возможность использования показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в качестве предиктора развития неблагоприятного ЛЖР наряду с существующими маркерами, такими как ФВ и ИНЛС ЛЖ в ранние и отдаленные сроки ИМ [49, 143, 198, 222]. Улучшение этого параметра к 30-м суткам, 3-му и 6-

му месяцу после ИМ обладало большей прогностической ценностью в отношении восстановления функций ЛЖ, чем показатели стандартной трансторакальной эхокардиографии. Эти данные указывают на то, что показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении может быть использован в качестве маркера систолической дисфункции ЛЖ после перенесенного ИМ [97]. Также в экспериментальных исследованиях показано, что снижение апикальной ротации и скручивания ЛЖ вследствие перенесенного ИМ может быть маркером систолической дисфункции ЛЖ, выявлена взаимосвязь этих параметров с ФВ ЛЖ [28]. Важен и тот факт, что с применением новой технологии становится возможной количественная оценка нарушения сократимости, обладающая меньшим субъективизмом, чем ее качественная оценка [198]. Однако, несмотря на то, что в данный момент времени применение технологии не является рутинной для клинической практики, в исследовательских целях отмечается ее активное использование.

Изучение параметров новой визуализирующей технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в условиях реальной клинической практики позволит лучше понять изменения структуры миокарда, происходящие в раннем и отдаленном постинфарктном периоде. Анализ динамики параметров данной технологии, их связей с клинико-anamнестическими данными, с развитием систолической дисфункции ЛЖ и развитием ЛЖР позволит оценить возможности применения данной полуавтоматической технологии в повседневной клинической практике. Оценка воспроизводимости метода покажет возможности применения данной технологии даже специалистом с небольшим опытом в анализе изображений эхокардиографии. Стандартная эхокардиография позволяет принимать определенные клинические решения, исходя из величин ее показателей, в том числе оценивать прогноз у пациентов с ХСН с учетом ФВ ЛЖ, устанавливать факт свершившегося ИМ с учетом ИНЛС ЛЖ [84]. Поиск же подобного маркера развития неблагоприятного ЛЖР с помощью технологии 2D speckle tracking эхокардиографии представляется перспективной и интересной задачей.

1.4. Маркеры субклинического воспаления, биомеханического стресса, деградации межклеточного матрикса и их роль в развитии неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным инфарктом миокарда

Изучение изменений гемодинамики, геометрии и топографии ЛЖ в процессе развития неблагоприятного ЛЖР освещено достаточно широко [29, 49, 159], однако, углубленный анализ клеточно-молекулярной основы постинфарктного ремоделирования сердца является дискутабельным и нерешенным вопросом [137, 141, 161, 165, 173, 197].

Нарушение обмена соединительной ткани в ответ на ИМ и последующее асептическое воспаление играют в процессе структурно-функциональной перестройки миокарда одну из ключевых ролей [76, 197, 6, 161, 223, 96]. Эти изменения происходят как в инфарктированном, так и в интактном миокарде [141, 161]. Они могут так же привести и к экспансии инфаркта и его разрыву, прогрессирующей дилатации сердца и его фиброзу и в конечном счете развитию ХСН.

Система протеолиза включает в себя, как непосредственно ферменты, катализирующие распад коллагена – ММП, так и их эндогенные ингибиторы, регулирующие их активность – тканевые ингибиторы ММП (ТИМП) [67, 219]. Стоит отметить, что к настоящему времени изучено 29 представителей цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз семейства ММП [86, 109]. Выделено 4 класса ММП согласно структурной организации и субстрату, на который они воздействуют: коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы, стромелизины (ММП-3, -7, -10, -11) и неклассифицированные ММП (включая ММП мембранного типа (ММП-2, -9)). Выделено 4 основных вида ТИМП, наиболее изученными из которых являются ТИМП-1 и ТИМП-2, у ТИМП-1 выявлена наименьшая специфичность к субстрату.

Система протеолиза активно изучается и при воспалительных процессах в онкологии, гинекологии, стоматологии, она вовлечена во многие

физиологические и патофизиологические процессы – эмбриогенез, ремоделирование тканей, воспаление и инвазия опухоли [156]. В здоровом организме уровень активности ММП достаточно низкий, однако под воздействием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) и факторов роста (трансформирующий, эпидермальный и фактор роста тромбоцитов) отмечено их значимое повышение. Основными источниками ММП являются: моноциты, активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, гладкомышечные клетки [191]. Повышенная активность ММП ведет к деградации коллагена и последующему растяжению миокарда, дилатации ЛЖ. Существует большое количество работ, анализирующих влияние ММП на неблагоприятное ЛЖР, их динамику в ранние и отдаленные периоды ИМ, однако, полученные данные противоречивы [50, 126, 161]. Среди ММП наибольшее влияние на развитие ЛЖР отмечено у желатиназ – ММП-2,-9 и стромелизина-1 ММП-3 [50, 136, 161]. Существует ряд экспериментальных, и клинических исследований, указывающих на то, что ингибирование этих маркеров ведет к предотвращению дилатации полости ЛЖ [81, 200].

Получены данные о влиянии ММП на дестабилизацию атеросклеротической бляшки, с последующим развитием тромбоза, ведущим к манифестации ОКС [125]. Повышение концентрации ММП-2 ассоциируют с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, а активность ММП-9 связана с объемом сформировавшейся зоны некроза миокарда [125]. Отмечено наличие прямой связи между уровнем ММП-3 в сыворотке и вероятностью наступления смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений систолической и диастолической функции миокарда, а также с величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ [145]. Однако и эти данные не однозначны, т.к. встречается информация о благоприятном воздействии повышенного уровня ММП-2 на развитие обратного ЛЖР после ИМ [50]. Относительно ТИМП, выявлена связь низкого уровня ТИМП-1 в

экспериментальных исследованиях и развития неблагоприятного ЛЖР [135], однако эти данные противоречивы [161].

Стоит учитывать, что ИМ сложный процесс, включающий в себя не только деградацию межклеточного матрикса и формирование постинфарктного рубца, но и такие важные составляющие, как гемодинамический стресс и активное субклиническое воспаление, играющие не менее важную роль в развитии неблагоприятного ЛЖР [18, 188]. Участие воспалительных маркеров в развитии ССЗ, главным образом в инициации атеротромбоза изучается в течение длительного времени [102]. Высокие уровни маркера высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) рекомендуется для дополнительной оценки риска у пациентов умеренного риска в ряде европейских рекомендаций [210]. Являясь одной из движущих сил, воспаление в бляшках вызывает каскад событий, ведущих к разрыву бляшки и последующей острой окклюзии коронарных артерий (КА) [60]. Также в течение нескольких лет активный интерес вызывает изучение такого маркера “миокардиального стресса”, как sST2 [158, 171]. Этот белок является членом семейства ИЛ-1, экспрессируется на кардиомиоцитах и эндотелиоцитах, фибробластах. В организме существует в виде 2 изоформ: растворимой sST2 и мембран-связанной формы рецептора ST1. В ответ на повреждение или механический стресс мембран-связанная форма ST2 связывается с ИЛ-33, запуская каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и сердечной недостаточности (СН), однако sST2 блокирует этот кардиопротективный эффект [144, 170]. Его повышенная концентрация в крови связана с высоким риском развития неблагоприятных исходов, госпитализации и даже смерти не только для пациентов с СН, но и для больных другими ССЗ [63, 147, 170]. Уровень sST2 >35 нг/мл уже зарекомендовал себя в качестве маркера развития СН, и включен в рекомендации Американского кардиологического общества [144]. Однако, в ряде исследований отмечено значимое повышение концентрации данного маркера СН после ОИМ, что может указывать на его высокую прогностическую ценность в оценке риска развития неблагоприятного

течения постинфарктного периода и развития неблагоприятного ЛЖР в том числе [16].

На ряду с sST2, общепризнанный биомаркер СН, используемый в клинической практике – NT-proBNP, обладает меньшей прогностической ценностью в оценке выживаемости больных СН по результатам исследований последних лет [16, 187, 193]. Возможно, меньшая чувствительность маркера к развитию данных осложнений обусловлена наличием ряда факторов, оказывающих выраженное влияние на колебание концентрации уровня NT-proBNP, таких как суточный дисбаланс гормонов, половая принадлежность, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие сопутствующих заболеваний [131].

Совместное исследование маркеров деградации межклеточного матрикса, механического стресса на ряду с общепризнанными маркерами СН – NT-proBNP [147, 171], ИМ – маркерами субклинического воспаления, такими как ИЛ-1 β , СРБ [18] может быть полезно для определения наиболее чувствительного, доступного и специфичного маркера ЛЖР, либо для создания возможной мультимаркерной модели раннего прогноза развития позднего неблагоприятного ЛЖР. Существующие данные относительно динамики, участия данных маркеров в развитии неблагоприятного ЛЖР многочисленны, но неоднозначны и разобщены, в учет взяты пациенты с различными типами ИМ, реваскуляризация миокарда у данных пациентов проведена в различные сроки. Нами же была проанализирована выборка с жесткими критериями включения – пациенты в возрасте до 75 лет, поступившие в ранние сроки ИМ, реваскуляризация миокарда у которых была осуществлена в пределах суток от начала заболевания, что сводит к минимуму возможность влияния сторонних факторов на динамику данных маркеров.

Таким образом, изучение ранней и отдаленной динамики совокупности маркеров – маркеров субклинического воспаления, гемодинамического стресса и деградации межклеточного матрикса, у пациентов с ОИМ в ранний и отдаленный период позволит оценить степень вовлеченности данных маркеров в развитие неблагоприятного ЛЖР. Поиск наиболее чувствительного и специфичного

маркера неблагоприятного ЛЖР у пациентов с ОИМ позволит использовать эти данные в последующей стратификации риска развития данного осложнения.

1.5. Доксидиклин и его влияние на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным инфарктом миокарда

В последние 30 лет активно изучается гипотеза о возможной пользе ингибирования ММП в отношении развития ЛЖР [81, 83, 200]. Одним из препаратов, оказывающим подобное влияние является антибиотик широкого спектра действия – доксициклин. Препарат, применяемый преимущественно в урологической практике, уже доказавший свою противовоспалительную активность, посредством ингибирования провоспалительных цитокинов [90, 179]. Его влияние на ММП также активно изучается в стоматологической, неврологической и кардиологической практике [74, 79]. Значимым преимуществом препарата является безопасность и простота его применения, доступность.

Считается, что тетрациклин оказывает свой эффект, как через прямое ингибирование активности ММП, так и через подавление их экспрессии. Прямое ингибирование осуществляется путем взаимодействия молекулы тетрациклина и ионов Zn^{2+} и Ca^{2+} ядра молекулы протеиназы, блокируя синтез и активность самой ММП. В структуре ММП присутствует сигнальный пептид, пропептидный участок, при отщеплении которого ММП активируется, каталитический домен же включает в себя два иона Zn^{2+} и три иона Ca^{2+} . После гидролитического удаления пропептида и освобождения Zn^{2+} -связывающего центра происходит активация ММП, доксициклин же блокирует эти ионы [24].

В настоящее время уже выполнены исследования, подтверждающие способность доксициклина ингибировать представители семейства ММП.

Однако, в основном, они проведены на животных и носят экспериментальный характер [179, 200].

В экспериментальных исследованиях отмечено изменение активности ММП незадолго до последующего ИМ [59], что наводит на мысль о возможности прогнозирования развития ИМ и постинфарктного течения заболевания, включая воспаление, ангиогенез, формирование рубца и ЛЖР. Активность ММП увеличивается прямо пропорционально времени ишемии [134, 145]. Одновременное появление фрагментов коллагена 1 типа в сыворотке показывает, что эта ранняя активация ММП способствует протеолизу коллагена. Было обнаружено, что реперфузия сердца крыс и лечение доксициклином снижает активность ММП-2, а также улучшает восстановление сократительной функции миокарда [134]. Однако, для эффективного фармакоингибирования ММП в будущем, определение сроков ингибирования будет актуальным. Раннее кратковременное ингибирование ММП после ИМ менее, чем через 48 часов от начала заболевания, может блокировать раннее повреждение внеклеточного матрикса. В то время как развитие неблагоприятных поздних сердечно-сосудистых событий остается аналогичным существующим после 48 часов, ведь воспаление и заживление продолжается.

Стоит отметить, что также было выполнено и клиническое одноцентровое исследование TIR TOP, проведенное на 429 пациентах с ИМ, подтверждающее данные о благоприятном влиянии доксициклина на ингибирование развития позднего неблагоприятного ЛЖР. Была выявлена связь между назначением препарата и снижением систолической дисфункции ЛЖ [81]. Подобные данные получены и в другом исследовании, но у пациентов со стабильной формой ИБС, однако стоит отметить, что отличны были, как длительность приема препарата – в течение 6 месяцев, так и дозировка – 20 мг 2 раза в день [59]. Существует и другое исследование, доказавшее отсутствие эффективности дополнительного назначения препаратов, ингибирующих ММП, у пациентов с ИМспST в отношении развития неблагоприятного ЛЖР [83]. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса, а именно ММП, ТИМП, фрагментов распада коллагена

(С-концевой телопептид) в ранние и отдаленные сроки ИМ, влияние доксициклина на эту динамику освещены лишь частично.

Изучение влияния адъювантного курса терапии доксициклином на динамику маркеров деградации межклеточного матрикса, субклинического воспаления, гемодинамического стресса у пациентов с ОИМ позволит оценить воспроизводимость экспериментальных данных, указывающих на способность доксициклина ингибировать ММП и активность воспалительной реакции в реальной клинической практике. Изучение влияния терапии доксициклином на развитие систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ОИМ позволит оценить целесообразность назначения данной терапии для предотвращения развития неблагоприятного ЛЖР.

Таким образом, изучение динамики параметров биомеханики сердца, полученных с помощью новой визуализирующей технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, оценка межоператорской воспроизводимости этих данных у пациентов в ранний и отдаленный постинфарктный период, позволит оценить актуальность использования данной технологии в повседневной клинической практике, выявить ее преимущества и недостатки над уже использующимися визуализирующими методами в отношении оценки нарушений систолической функции ЛЖ и последующего развития неблагоприятного ЛЖР. Оценка динамики сывороточного уровня маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза в ранние и отдаленные сроки у больных острым ИМспST приблизит нас к пониманию структурно-молекулярной перестройки ЛЖ в ответ на ИМ и позволит определить наиболее значимые маркеры развития неблагоприятного ЛЖР. Изучение влияния краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на клиническое течение ИМ, сывороточные маркеры сердечно-сосудистого гомеостаза и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца позволит выявить и оценить те структурно-молекулярные изменения ЛЖ, которые тесно связаны с развитием неблагоприятного ЛЖР и могут быть подвергнуты фармакоингибированию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Протокол исследования

В представленной работе были проанализированы данные пациентов с острым первичным передним Q-ИМспST, последовательно поступивших в палату интенсивной терапии (ПИТ) отделения неотложной кардиологии (руководитель отделения – д.м.н., проф. Марков В.А.) ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН г. Томска с марта по декабрь 2014 года. Диагноз ИМспST устанавливали на основании третьего универсального определения ИМ: выявление повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов (предпочтительнее тропонин I) в сочетании хотя бы с одним из нижеследующих критериев – симптомы ишемии миокарда, диагностически значимая элевация сегмента ST, либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса, патологический зубец Q на ЭКГ, появление нежизнеспособного миокарда и/или выявление зон гипо/акинеза, выявление интракоронарного тромбоза на ангиографическом или патологоанатомическом исследовании [211]. Протокол исследования зарегистрирован в базе ClinicalTrials.gov под названием “MASTARD”, идентификационный номер – NCT02562651.

Всего включено 35 пациентов, соответствующих критериям включения в наше исследование, среди них было 8 женщин и 27 мужчин в возрасте 32–73 года (средний возраст – $58,5 \pm 10,2$ лет). Все пациенты добровольно дали информированное согласие на проведение исследований, предусмотренных протоколом, одобренным локальным этическим комитетом.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. возраст до 75 лет
2. первичный передний Q-ИМспST
3. срок поступления в ПИТ первые 24 часа от начала заболевания
4. проведение реперфузионной терапии с обязательным выполнением ЧКВ в течение первых 24 часов от начала заболевания

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. неудовлетворительная визуализация сердца при его ультразвуковом исследовании
2. острая сердечная недостаточность (ОСН) III–IV функциональный класс (ФК) по T.Killip [112]
3. синусовая брадикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) ниже 50 ударов в минуту, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени
4. постоянная форма фибрилляции предсердий
5. клапанные пороки сердца
6. декомпенсация ХСН (III–IV ФК по NYHA)
7. тяжелая сопутствующая патология
8. отказ пациента от проведения необходимых исследований

Включение пациентов в исследование проводилось непосредственно при поступлении их в ПИТ. Инструментальные, лабораторные исследования, а также проводимая терапия, осуществлялись согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных острым ИМспST [20].

В качестве экстренной реперфузионной терапии применяли ТЛТ. При условии поступления в ПИТ в течение первых 90 минут от начала первого медицинского контакта до введения баллона или при наличии противопоказаний к ТЛТ – проводили первичную коронарную ангиопластику [130]. Стоит отметить, что части пациентов ТЛТ была проведена на догоспитальном этапе – 19 человек, препараты выбора – стрептокиназа и тенектеплаза. На госпитальном этапе ТЛТ провели 4 пациентам, препараты выбора – стрептокиназа и стафилокиназа. Стрептокиназу вводили внутривенно (в/в) в дозе 1500000 в течение 30–60 минут, разводя в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия, либо 750000 МЕ в течение 10 минут в/в, болюсно, по решению врача на догоспитальном этапе. Дозировка тенектеплазы определялась по массе тела (МТ) больного – 30 мг при МТ <60 кг, 35 мг при 60–70 кг, 40 мг при 70–80 кг, 45 мг при 80–90 кг и 50 мг при МТ >90 кг, однократного в виде болюса. Стафилокиназу вводили 10 мг болюсно, 5 мг дополнительно разводили в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили

инфузионно в течение 30 минут [20]. В случае неэффективности ТЛТ по данным ЭКГ, зарегистрированной на 90-й минуте от начала введения препарата, выполнялось спасительное ЧКВ. Оценку эффективности ТЛТ определяли по косвенным признакам реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА): снижение подъема сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ на 50 и более процентов от исходного через 90 минут от начала ТЛТ [130, 211]. В случае успешной фармакологической реперфузии ЧКВ проводилось в течение первых 3–24 часов от начала заболевания.

На догоспитальном этапе все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в нагрузочной дозе 150-300 мг, клопидогрел – 600 мг нагрузочная доза, либо тикагрелор – 180 мг нагрузочная доза. При проведении первичного ЧКВ, либо при применении тенектеплазы в качестве ТЛТ в/в вводили болюс эноксапарина 30 мг, либо болюс нефракционированного гепарина (НФГ) 4000 Ед. В стационаре инфузию гепарина продолжали, начальная дозировка 1000 Ед/час, доза подбиралась согласно уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), стремились удлинить его в 1,5–2,5 раза по сравнению с исходным значением. АЧТВ определяли через 3, 6, 12, 24 часа после начала введения препарата, а затем через 6 часов после каждого изменения дозы [20].

В стационаре всем больным при отсутствии противопоказаний была назначена медикаментозная терапия: АСК 75 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки, либо тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), статины в индивидуальном порядке в соответствующих дозировках. Антиангинальные препараты назначались в соответствии с рекомендациями, по показаниям.

Также нами проводился анализ биомеханики сердца с помощью трансторакальной эхокардиографии с использованием режима 2D speckle tracking (метод «след пятна»), а также определение динамики маркеров гемодинамического стресса, субклинического воспаления и деградации

межклеточного матрикса. Эхокардиография была проведена у всех включенных в исследование пациентов на 3-и (T2), 7-е (T3), 14-е (T4) сутки и через 6 месяцев ОИМ (T5), лабораторные исследования маркеров проанализированы у 31-го пациента, выбранных случайным образом в те же сроки, а также на 1-е сутки (T1).

Наше исследование, а именно его блок с определением влияния назначения курса адьювантной терапии доксициклином на прогрессирование неблагоприятного ЛЖР у пациентов с ОИМ, являлось проспективным и представляло собой слепое двойное рандомизированное исследование «методом конвертов». Рандомизировали пациентов сразу после включения их в исследование, пациент принимал первую таблетку доксициклина сразу же после открытия конверта, в случае наличия в нем бумажки с надписью «доксициклин». Всего в блок с использованием доксициклина был включен 21 пациент, впоследствии подвергшихся рандомизации, 11 пациентов получили доксициклин, 10 – нет. Использовали Юнидокс Солютаб «Astellas» в дозировке 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток, при возникновении побочных эффектов препарат отменяли. Отмена препарата осуществлялась единожды, на 5-е сутки в связи с появлением кожных высыпаний у пациента. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

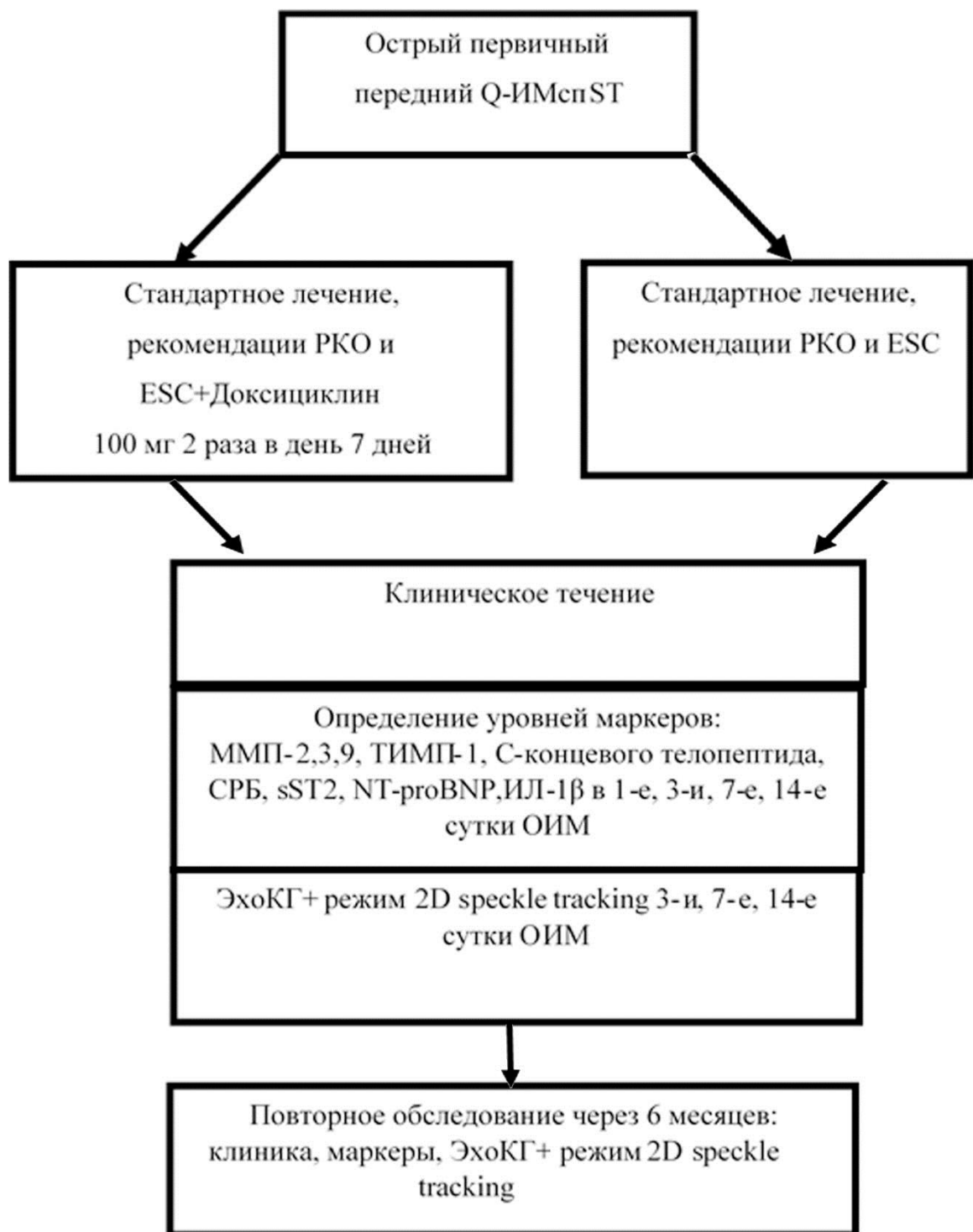


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования. Примечание: РКО – Российское кардиологическое общество, ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов.

2.2. Общая характеристика исследуемых больных

Основные клинико-anamнестические данные всех 35 пациентов, прошедших полное клинико-инструментальное обследование, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клинико–anamнестические данные больных (n=35)

<i>Показатели</i>	<i>M±SD, n (%)</i>
Возраст (лет)	58,5±10,2
Распределение больных по возрасту: <40/41–50/51–75	2(6)/4(12)/29(82)
Мужской пол	27(77)
ИМТ	29,1±5,5
Коронарный стаж: Отсутствует/до года/1–3года	18(54)/6(18)/11(28)
Предынфарктная стенокардия	19(54)
<i>Факторы риска ИБС</i>	
Курение	22(64)
Ожирение	15(53)
АГ	25(71)
Дислипидемия	24(70)
СД, 2 тип	10(33)
Отягощенный семейный анамнез	15(43)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
ДС	7(20)
ЖКТ	14(42)
МПС	11(34)
ЦНС	12(36)
Заболевание вен НК	4(12)
ИСКА (ПНА, I ДА)	34(97)/1(3)
1, 2, 3-х сосудистое поражение КА	18(51)/14(39)/3(10)
Тромболизис+ЧКВ/первичное ЧКВ/отсроченное ЧКВ	17(49)/12(34)/6(17)
Время реперфузии, часы	4,8±3,1
Время реперфузии – первые 3/3–6/>6	11(32)/14(40)/10(28)
Полная реваскуляризация	18(51)

Продолжение таблицы 2.1

ОСН при поступлении (ФК по Т.Killip – I, II, III)	32(91)/1(3)/2(6)
АД, ЧСС при поступлении в ПИТ	
АД систолическое, мм рт. ст	129,3±19,0
АД диастолическое, мм рт. ст	78,8±14,9
ЧСС	81,9±17,8
<i>Лечение на госпитальном этапе (1-е сутки)</i>	
АСК+клопидогрель	25(71)
АСК+тикагрелол	10(29)
и-АПФ	19(54)
БАБ	32(91)
Статины	35(100)
<i>Частота наступления неблагоприятных ССС через 6 месяцев</i>	
ОИМ (рецидив)/Повторный ИМ	1(3)/1(3)
ХСН $\geq$ II	14(40)
ИБС, стенокардия напряжения $\geq$ II ФК	15(45)
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, I ДА – диагональная артерия, ДС – дыхательная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МПС – мочеполовая система, НК – нижние конечности, ПНА – передняя нисходящая артерия, СД – сахарный диабет, ЦНС – центральная нервная система.	

В стационаре пациентам проводили общеклиническое обследование, серийную регистрацию ЭКГ, коронароангиографию (КАГ), определение маркеров некроза миокарда, серийное определение маркеров деградации межклеточного матрикса, маркеров гемодинамического стресса, маркеров субклинического воспаления на 1-е, 3, 7-е, 14-е сутки и через 6 месяцев после выписки из стационара. В эти же сроки (за исключением 1-х суток) было проведено и ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с использованием режима 2D speckle tracking эхокардиографии, данные которого затем были проанализированы двумя исследователями – опытным и неопытным. Для анализа ФК ХСН [22] перед выпиской проводили тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). Через 6 месяцев после перенесенного ОИМ пациенты приглашались на контрольный визит, во время которого оценивалось клиническое состояние больных (наличие стенокардии,

ХСН, качество жизни, комплаентность к терапии по собственным опросникам) и течение заболевания (осложнения, частота коронарных событий, летальные исходы) по изложенным ниже критериям, регистрировали АД, ЧСС, проводили УЗИ сердца с режимом 2D speckle tracking эхокардиографии, забирали образцы плазмы для определения выше обозначенных маркеров.

Преобладающую долю исследованных больных составляли мужчины 77%, 82% пациентов принадлежали к пожилой возрастной группе. В 54% случаев развитию ИМ предшествовала предынфарктная стенокардия, продолжительность которой в среднем составляла $3,3 \pm 3,7$ месяца.

Среди факторов риска (ФР) развития ИБС наиболее часто встречалась артериальная гипертония (АГ) и дислипидемия – у 2/3 пациентов, реже курение, ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа. Стоит отметить, что не было ни одного пациента с отсутствием ФР ИБС.

В среднем по группе пациенты были доставлены в ПИТ через $4,01 \pm 3,01$ часа от начала болевого синдрома. Экстренная реперфузия ИСКА проведена у всех пациентов, в 72% случаев в течение первых 6 часов. По данным шкалы ТІМІ риск развития ранней смерти и ИМ у нашей группы больных составлял $14,2 \pm 3,2\%$. При оценке по шкале GRACE показатель внутригоспитальной летальности составил $4 \pm 1,5\%$, летальность в течение 6 месяцев после выписки составила $9,6 \pm 2,6\%$.

Среди ранних осложнений наиболее часто отмечалось наличие нарушений ритма сердца (НРС) в 34% случаев и постинфарктная стенокардия у 14% пациентов, развитие острой СН (ОСН), перикардит, тромбоз ЛЖ, синдром Дресслера у 9% больных. Следует отметить, что не наблюдалось ни одного случая летального исхода, а также инсульта после ОИМ ни в ранний, ни в отдаленный период. Основные данные относительно конечных точек представлены в таблице 2.1.

2.3. Клинические исследования

Наблюдение за пациентами осуществляли в течение всего периода нахождения их в стационаре, которое в среднем составляло $13,5 \pm 5,5$ койко-дней, и через 6 месяцев после выписки из стационара. Клиническое течение ИМ оценивали по данным опроса, физикального осмотра, рентгенологического, электрокардиографического, эхокардиографического, включая режим 2D speckle tracking, лабораторных методов исследования, а также по результатам КАГ.

Определяемые клинические параметры и критерии их оценки:

1. клинико-антропометрические показатели – пол, возраст, рост, вес, площадь поверхности тела ($BSA = 10^{-4} * 71,84 * (\text{вес (кг)} * 0,425) * (\text{рост (см)} * 0,725)$), факторы риска развития ИБС (АГ, курение, СД, дислипотеинемия, избыточная масса тела (индекс Кетле = масса тела (кг) / рост² (м), при его уровне больше 27)).

2. степень острой левожелудочковой недостаточности при поступлении в ПИТ и во время нахождения в стационаре определяли по классификации Т. Killip (класс I – без признаков недостаточности кровообращения; класс II – наличие влажных хрипов билатерально в нижних отделах легких и/или ритма галопа; класс III – наличие влажных хрипов над 2/3 поверхности легких (отек легких); класс IV – кардиогенный шок [112]).

3. оценка тяжести ХСН осуществлялась при выписке больного из стационара и через 6 месяцев после выписки на контрольном визите по критериям функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА): I ФК – нет ограничений физической активности, II ФК – небольшое ограничение физической активности; III – значительное ограничение физической активности, IV – минимальное выполнение физической нагрузки вызывает дискомфорт [22].

4. частоту коронарных событий учитывали по стажу стенокардии до ИМ, наличию и продолжительности предынфарктной стенокардии и потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина за сутки, наличию рецидивов ИМ и развитию повторных острых коронарных событий (нестабильная стенокардия, ИМ). За рецидив ИМ принимали – возникновение новых участков некроза миокарда в сроки от 72-х часов после развития ИМ и до окончания процессов

рубцевания (8 недель) [211]. Формирование свежих очагов некроза в течение первых 72-х часов представляло собой затяжное течение ИМ, а через 28 дней и более относительно первого ИМ – повторный ИМ [130].

5. летальные исходы.
6. развитие осложнений ИМ (нарушение ритма сердца (НРС), СН, аневризма сердца) определялось на основании общепринятых критериев [211].
7. потребность в получении антиангинальных средств, диуретиков, иАПФ, сердечных гликозидов (препараты, дозы).
8. оценка качества жизни проводилась при помощи опросника Минесотского Университета, разработанного специально для больных ХСН и адаптированного к условиям нашей страны [70].

Вышеуказанные параметры фиксировались исходно в первые сутки, на 3-и, 7-е, 14-е сутки нахождения в стационаре и через 6 месяцев после выписки из стационара во время контрольного визита.

На контрольном 6-месячном визите у пациентов были оценены следующие аспекты:

1. Определяли и оценивали клинико-антропометрические показатели, анализировали проводилась ли коррекция модифицируемых ФР после ОИМ (контроль АД, курение, контроль показателей углеводного обмена и липидного спектра, коррекция массы тела).
2. Проводили физикальный осмотр с оценкой объективных признаков СН (одышка в покое (тахипноэ (>16 мин)), влажные хрипы в легких, набухание шейных вен, гепатомегалия, асцит, кахексия, наличие периферических отеков, третий тон сердца (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево, систолический шум на верхушке).
3. Оценивали признаки коронарной недостаточности по наличию стенокардии напряжения (определение ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов) [1], повторного ИМ, эпизодов нестабильной стенокардии в отдаленные сроки после ОИМ.

4. Оценивали тяжесть ХСН на момент контрольного обследования с помощью критериев ФК по шкале NYHA [22].

5. Определяли толерантность к физической нагрузке с помощью ТШХ. ФК ХСН определяли в зависимости от дистанции, пройденной пациентом за 6 минут, при этом шестиминутная ходьба на расстояние 426–550 м – I ФК ХСН, 301–425 м – II ФК ХСН, 151–300 м – III ФК ХСН, менее 150 м – IV ФК ХСН [22].

6. Оценивали наличие документированных на ЭКГ, холтеровском мониторинге ЭКГ нарушений ритма и проводимости сердца после ОИМ.

7. Оценивали количество госпитализации по поводу ССЗ: плановых, а также в порядке скорой медицинской помощи с диагнозом нестабильная стенокардия, повторный ИМ.

8. Оценивали приверженность пациентов к стандартной медикаментозной терапии. Пациенты самостоятельно заполняли созданную нами анкету по приверженности к назначенной ранее медикаментозной терапии.

2.4. Методы оценки размера инфаркта миокарда

2.4.1. Электрокардиография

ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях [23] на аппарате ECG – 9020K Nihon Kohden Corporation (Япония). Запись ЭКГ проводилась при поступлении, через 90 минут после ТЛТ [20], после проведения КАГ, в последующем на 3-и, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания и по требованию, а также через 6 месяцев после выписки из стационара во время контрольного визита. После регистрации ЭКГ измеряли АД стандартизированным способом – по методу Н.С. Короткова на левой руке.

2.4.2. Определение активности креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы МВ, тропонина I

Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» двух типов: с активатором свёртывания диоксидом кремния (для получения сыворотки) и антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (для получения плазмы). Для получения сыворотки кровь инкубировали при комнатной температуре в течение 20–30 минут до образования сгустка и в течение 15 минут центрифугировали при скорости 3000 оборотов в минуту. при комнатной температуре. Для получения плазмы – сразу центрифугировали. Полученную сыворотку и плазму декантировали, аликвотировали микропробирки и замораживали при температуре -40° Цельсия до проведения анализа. Определение активности креатинкиназы (КФК), КФК МВ, тропонина I проводилось сотрудниками клинικο-диагностической лаборатории (руководитель – к.м.н. Сулова Т.Е.). На сегодняшний день определение тропонина в качестве маркера некроза миокарда предпочтительнее в связи с его высокой чувствительностью и специфичностью, забор крови рекомендовано осуществлять при поступлении и через 3–6 часов [130, 211].

Активность КФК, КФК МВ определялась в Ед/л, тропонина – в нг/л. За верхнюю границу нормы условно принимали 99 перцентиль от верхней границы нормы, в рамках нашей лаборатории для КФК – 183 Ед/л, КФК МВ – 25 Ед/л, тропонин I – 0,04 нг/л (пороговое значение для ОКС).

2.5. Селективная коронароангиография

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось ангиографическое исследование на ангиографическом комплексе «Coroscor» и компьютерной системы АСОМ фирмы Siemens (Германия). Исследование

проводили сотрудники отделения рентгенангиохирургических методов под руководством заведующего отделения, д.м.н., проф. Крылова А.Л. Под местной новокаиновой блокадой пунктировали бедренную артерию (БА) по Сельдингеру. Многопроекционную правую и левую КАГ и левую вентрикулографию с введением катетера через БА в полость ЛЖ проводили по методике М. Judkins (1967). В качестве контрастного вещества использовали Ксенетикс 350. Гемодинамически значимым стенозом коронарной артерии (КА) являлся стеноз 50% и более для ствола левой КА (ЛКА), 75% и более для других КА. При наличии окклюзии или гемодинамического стеноза ИСКА выполнялась механическая реканализация, баллонная ангиопластика и затем стентирование артерии. Для стентирования применяли несколько видов стентов: голометаллические стенты (ГМС), стенты с лекарственным покрытием (СЛП) в зависимости от наличия материалов и по показаниям.

Выделяли три типа кровоснабжения: правый, левый, смешанный. В структуре коронарного русла определяли следующие артерии: ствол ЛКА, переднюю нисходящую артерию (ПНА) и I диагональную артерию (ДА), огибающую артерию (ОА) и ее ветвь, ветвь тупого края (ВТК), правую коронарную артерию (ПКА). Степень восстановления коронарного кровотока определяли по шкале TIMI: TIMI 0 – отсутствие антероградного кровотока, I – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии, II – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, III – нормальный кровоток [20]. По окончании исследования обрабатывали операционное поле, удаляли катетер, затем проводили гемостаз путем сдавливания места пункции БА манжетой, через 1,5–3 часа манжету ослабляли.

2.6. Эхокардиография

После включения пациентов в исследование проводилось трансторакальное ультразвуковое исследование сердца с применением цветного, импульсного и постоянно-волнового доплеровских режимов, применяли технологию «след

пятна» 2 D speckle tracking эхокардиографию во временные точки T2, T3, T4 и T5 на ультразвуковой системе «Vivid E9» с синхронизированной ЭКГ на аппарате Bosotron-2 ("Bosch+Sohn", Германия) и секторным матричным датчиком M5S-D 1,7–4,6 МГц. Во время исследования пациент находился в положении на левом боку с приподнятым с головным концом кровати, перед каждым исследованием проводили измерение АД по методу Короткова и ЧСС. Регистрировали цифровые сигналы динамического изображения сердца по короткой оси на уровне митрального клапана и папиллярных мышц, из апикальной позиции – 4-, 5- и 2-камерные изображения. Все измерения проводили в синусовых комплексах, не менее чем в трех сердечных циклах с последующим усреднением данных. Данные проанализированы в разные временные промежутки первым исследователем (врач ультразвуковой диагностики, стаж работы 10 лет, отсутствие информации о клинической картине болезни), а затем вторым (аспирант отделения неотложной кардиологии Керчева М.А., стаж работ 6 месяцев). Второй исследователь анализировал данные и обладал информацией о течении заболевания, проводимом лечении и обследовании. Вся полученная информация сохранялась в памяти аппарата для последующей обработки в off-line режиме на станции EchoPac 113 (GE, Healthcare).

Количественную оценку проводили согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии. КДО и КСО, ФВ ЛЖ были определены по методу Симпсона [77]. Раннее ЛЖР выражалось в увеличении КДО и/или КСО ЛЖ относительно 3-х суток к 14-м суткам ОИМ. Под поздним неблагоприятным ЛЖР понимали увеличение конечного-диастолического объема (КДО) и/или конечного-систолического объема (КСО) ЛЖ $\geq 20\%$ относительно 14-х суток ОИМ к 6-месячному периоду наблюдения [20, 217]. При анализе развития ЛЖР учитывали данные 33 пациентов, данные пациентов с кардиомиопатией и умеренным аортальным стенозом в учет взяты не были.

Оценку структурно-функционального состояния ЛЖ проводили с использованием показателей эхокардиографии, характеризующих

сократительную, насосную, диастолическую функцию ЛЖ, параметры, отражающие геометрическую форму и нарушение локальной сократимости ЛЖ.

Объемы ЛЖ измеряли в 2- и 4-камерной позиции, КДО на уровне зубца R, КСО на уровне конечной части зубца T, одновременно регистрируя ЭКГ. Такой подход более предпочтителен, т.к. позволяет учесть геометрию ЛЖ и получить более точные результаты. Затем вычисляли конечный диастолический индекс (КДИ), конечный систолический индекс (КСИ), процент ФВ ЛЖ:

$$\text{КДИ} = \text{КДО} / \text{BSA}$$

$$\text{КСИ} = \text{КСО} / \text{BSA}$$

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} * 100\%.$$

Сердечный выброс (СВ) и масса миокарда (ММ) ЛЖ, УО, а также объем левого предсердия (ЛП) индексировали относительно площади поверхности тела [178].

$$\text{ММЛЖ} = 1,04[(\text{КДР} * \text{МЖП} + \text{КДР} * 3\text{СЛЖ} + \text{КДР} * \text{ЛЖ})^3 - (\text{КДР ЛЖ})^3] - 13,6$$

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}, \text{ мл}$$

$$\text{СВ} = \text{ЧСС} * \text{УО}, \text{ л/мин}$$

$$\text{УИ} = \text{УО} / \text{BSA}, \text{ л/м}^2$$

$$\text{СИ} = \text{СВ} / \text{BSA}, \text{ л/мин/м}^2$$

Диастолическую функцию оценивали, измеряя максимальную скорость быстрого (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, полученных в режиме импульсно-волновой доплер-эхокардиографии, вычисляли их соотношение Е/А. Оценку проводили из апикального доступа в 4-камерной позиции, контрольный объем устанавливали в приносящем тракте ЛЖ на уровне концов створок митрального клапана (МК). Также определяли скорость движения боковой части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (е') и соотношение Е/е' методом тканевой доплерографии [177, 218]. Для определения времени изоволюметрического расслабления (ВИР) одновременно регистрировали систолический поток в выходном тракте ЛЖ и диастолический трансмитральный кровоток, измеряли от щелчка закрытия МК до щелчка открытия аортального клапана.

Сократительную функцию ЛЖ оценивали по изменениям локальной сократимости, согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии. Оценивали сократимость каждого из 16 сегментов по количественной шкале, учитывающей подвижность и систолическое утолщение миокарда: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла, дискинез – 4 балла. Количественно степень ухудшения локальной сократимости определяли по ИНЛС, равному сумме баллов, соотнесенных к числу исследованных сегментов. В норме ИНЛС=1 [178]. В двумерном режиме из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ определяли переднезадний размер ЛП.

Для анализа показателей режима 2D speckle tracking эхокардиографии записанные в серошкальном изображении кинопетли переносили на рабочую станцию «EchoPAC» (GE, Healthcare), где далее оценивали показатели в режиме off-line. Оценку биомеханики ЛЖ проводили при частоте кадров более 60 в секунду, записанные изображения «замораживались» в конце систолы и очерчивались границы эндокарда, формируя зону интереса. Величину 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении определяли после мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в по кривым полученным в 5, 4-, 2-камерных апикальных позициях. Расчеты начинали с длинной оси ЛЖ из верхушечного доступа в 2- и 4-камерной позиции, акцентируя внимание на закрытии створок аортального клапана, которое является важным для последующего анализа данных. Срез на уровне МК ЛЖ должен включать кончики створок МК, а верхушечный срез должен быть дистальнее папиллярных мышц. Достоверные данные также были обеспечены наличием адекватного и устойчивого сигнала ЭКГ с отчетливо различимыми зубцами QRS и P, т.к. для проведения анализа показателей движения и деформации необходимо соотносить их с фазами сердечного цикла. После чего ПО анализировало данные в полуавтоматическом режиме, разделяя зону интереса на 6 сегментов и генерируя кривые деформации для каждого сегмента [69, 217], рассчитывая от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. Для каждого сегмента миокарда смещение, деформация и ее

скорость рассчитывались в двух направлениях: продольные и радиальные параметры для верхушечных позиций и циркулярные и радиальные параметры для парастернальных позиций [2]. После анализа всех позиций, ПО создавало 16-сегментарную топографическую картину – «бычий глаз», позволяющую графически и количественно (в процентах) оценить показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении [69]. Ротацию и ее скорость изучали из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне МК и верхушки. Базальная ротация ЛЖ имеет отрицательные значения и направлена по часовой стрелке, апикальная ротация ЛЖ направлена против часовой стрелки и имеет положительные значения. Оба параметра, а также скручивание ЛЖ оценивались в градусах ($^{\circ}$), а их систолические скорости в $^{\circ}/с$. Скручивание ЛЖ – абсолютная разница между базальной и апикальной ротацией. Референсные значения показателей технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, за исключением величины 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, равной от -17,3 и до -21,5 $^{\circ}$, [177], в настоящий момент не определены, поэтому полученные нами данные анализировали относительно опубликованных референсных значений здоровых добровольцев [69, 121]. Согласно которым, референсная величина базальной ротации ЛЖ составляет от -3 до -8,6 $^{\circ}$, для систолической скорости базальной ротации ЛЖ от -43,4 до -79 $^{\circ}/с$, для апикальной ротации ЛЖ от 4 до 14,8 $^{\circ}$, для систолической скорости апикальной ротации ЛЖ от 32,3 до 116 $^{\circ}/с$, для скручивания ЛЖ – от 7,1 до 20,1 $^{\circ}$.

Для диагностики тромбоза ЛЖ, уплотнения клапанов, жидкости в перикарде, гипертрофии ЛЖ, аномально расположенных хорд ЛЖ использовали общепринятые методические подходы и критерии [177, 218].

2.7. Определение маркеров субклинического воспаления, деградации межклеточного матрикса и биомеханического стресса у больных острым первичным инфарктом миокарда в ранний и отдаленный период

Определение концентрации маркеров проводилось сотрудником клинико-диагностической лаборатории НИИ Кардиологии г. Томска – Гусаковой А.М. во временные точки T1–T5.

Определение концентраций ИЛ-1 β осуществлялось с помощью наборов «Human IL-1 beta», фирмы-производителя «eBiosciens» (Австрия). Результаты измерения выражали в пг/мл. Определение концентрации СРБ выполняли с использованием набора «CRPhs» (BIOMERICA, Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. В данном методе используются моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Результаты измерения выражали в мг/л. NT-proBNP определяли тест-системой NTproBNP («Biomedica») методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты измерения выражали в пмоль/л. Сывороточный уровень ММП-2 и ММП-9 определяли с помощью наборов «Total MMP-2», «Human MMP-9» фирмы-производителя «R&D System». Результаты измерения выражали в нг/мл. Концентрацию ММП-3 определяли с использованием тест-системы «AESKULISA®MMP-3» («AESKU.DIAGNOSTICS»). Результаты измерения выражали в нг/мл. Содержание ТИМП-1 определяли с использованием тест-системы «Platinum Elisa» (eBiosciens (Австрия)). Результаты измерения выражали в нг/мл. Уровень растворимой формы sST2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «The Presage® ST2 Assay®» (Critical Diagnostics, США). Результаты измерения выражали в нг/мл. С-терминальный телопептид, продукт распада коллагена I типа был определен с использованием тест-системы «CTX-I ELISA». Результаты измерения выражали в нг/мл. Анализ всех исследуемых маркеров проводился на 31, выбранных случайным образом, пациентах.

Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

2.8. Статистическая обработка данных

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ в случае нормального распределения данных (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), либо медианы (Me) и нижней и верхней квартилей – в случае ненормального распределения. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t -тест Стьюдента, при ненормальном распределении – тест Вилькоксона. U -критерий Манна-Уитни, критерий Колмогорова-Смирнова – статистические критерии, которые были использованы нами для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, для сравнения трех и более зависимых групп применяли критерий Фридмана. Для оценки согласованности результатов, полученных одним и двумя исследователями, использовали метод Блэнда-Алтмана, принцип которого заключается в вычислении средней величины и стандартного отклонения разности измерений. Данные, полученные исследователями, сравнивали при помощи корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена в случае нормального распределения, Пирсона – в случае ненормального распределения), также этот коэффициент применяли для исследования линейной зависимости между переменными. Значение коэффициента корреляции $r = 0,4-0,7$ указывало на наличие корреляционной связи умеренной силы, $r > 0,7$ указывало на наличие сильной связи. С помощью линейной регрессии выявлены параметры, ассоциированные с развитием позднего ЛЖР, включенные затем в модель множественного регрессионного анализа. Используя метод логистической

регрессии, определяли параметр, оценка которого в ранние сроки была ассоциирована с развитием неблагоприятного ЛЖР и обладала максимальной чувствительностью и специфичностью [14].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Характеристика клинического течения инфаркта миокарда у больных в различные сроки заболевания

3.1.1. Характеристика осложнений острого инфаркта миокарда и их динамика у больных в госпитальные и отдаленные сроки заболевания

В госпитальном периоде у 32 (91%) больных отмечено наличие различных осложнений ОИМ, структура которых отражена на рисунке 3.1.

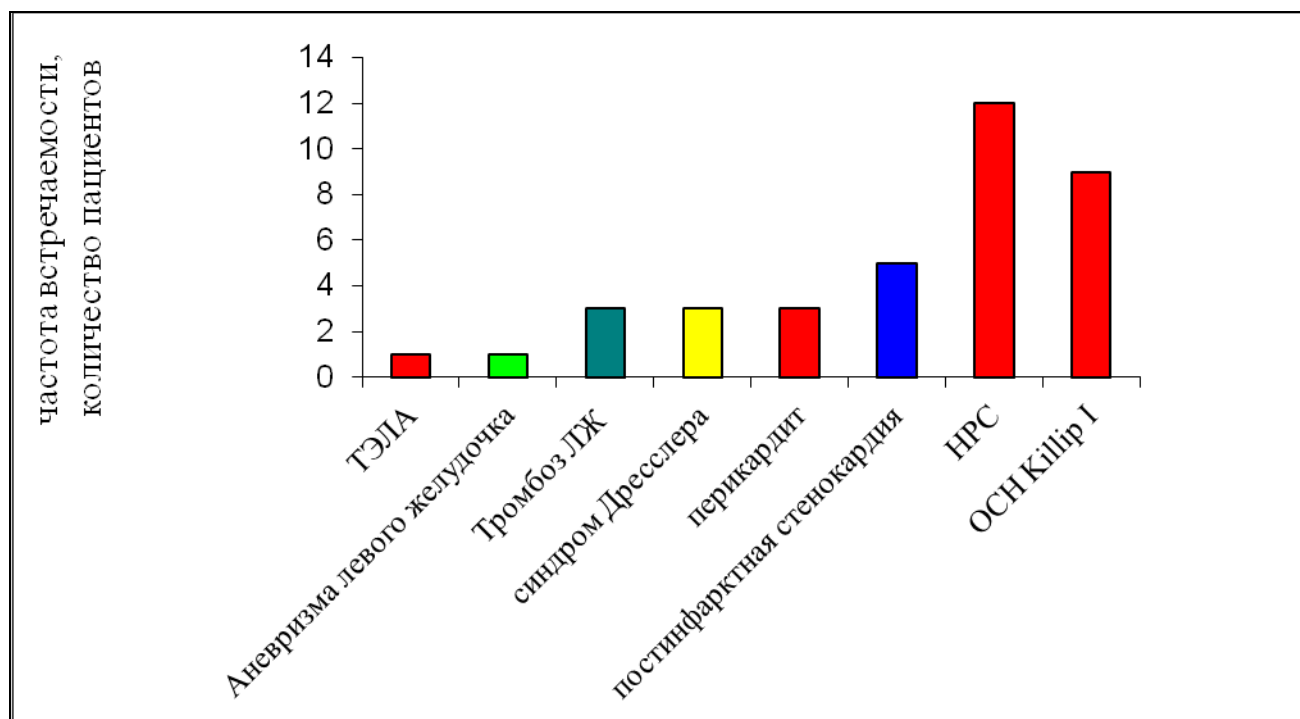


Рисунок 3.1 – Структура госпитальных осложнений у обследованных больных ОИМ (n=35). Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Из всех вышеперечисленных осложнений наиболее часто встречалось НРС, среди которых с одинаковой частотой встречаемости регистрировались наджелудочковые НРС (фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия) – 50% и желудочковые (42% желудочковая экстрасистолия, 8% – фибрилляция желудочков с асистолией), ОИМ Т. Killip >I регистрировалась в 9% случаев.

Стоит отметить, что в исследуемую группу был включен пациент с неклассифицируемой кардиомиопатией – некомпактным миокардом ЛЖ, диагноз установлен на основании данных ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии. ОИМ явился манифестацией данной патологии. В раннем постинфарктном периоде у этого пациента наблюдалось развитие таких осложнений, как НРС (желудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [150]. Также в исследование был включен больной с аортальным стенозом умеренной степени, данные подтверждены результатами ультразвуковой диагностики.

При анализе динамики острой левожелудочковой недостаточности по классификации T.Killip выявлено, что степень ее выраженности в группе с 1-х суток до 7-х суток существенно не изменялась (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Динамика острой ЛЖ недостаточности (T.Killip) у больных ОИМ в течение госпитального периода наблюдения (первые 7 дней) (n=35). Примечание: I, II, III – класс тяжести ОЛЖН.

Продолжительность госпитализации составляла $13,1 \pm 4,5$ койко-дней. Динамика ХСН (шкала NYHA) с момента выписки пациента из стационара к 6-месячному периоду наблюдения представлена на рисунке 3.3. Стоит отметить, что при выписке ФК ХСН >I наблюдался у 4 пациентов (12%), однако, к 6-месячному периоду наблюдение количество таких пациентов составило 14 человек (41%).

Средний результат по ТШХ на 14-е сутки ИМ составил $475,6 \pm 137,3$ м, что соответствует I ФК, установленному у 60% пациентов.

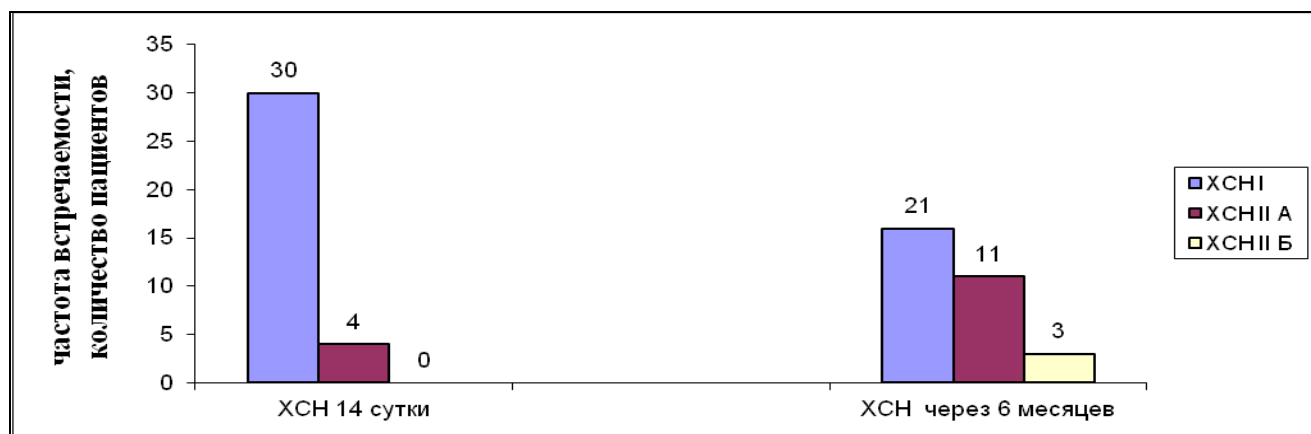


Рисунок 3.3 – Динамика XCH у больных ИМ, наблюдавшихся в течение 6 месяцев (n=35).

Таким образом, благоприятное течение ИМ и низкая частота встречаемости тяжелых ранних постинфарктных осложнений, а именно ФК ОЧН по шкале Т. Killip >I на момент поступления и ФК XCH по шкале NYHA >I на момент выписки из стационара, вероятно обусловлены ранним поступлением пациентов в стационар и своевременным проведением реваскуляризации миокарда. Однако, несмотря на все вышесказанное, отмечается прогрессирование XCH к 6-месячному периоду наблюдения, что может быть обусловлено прогрессированием неблагоприятного ЛЖР у данной категории больных после ИМ.

3.1.2. Частота развития и динамика коронарных событий у больных в госпитальные и отдаленные сроки острого инфаркта миокарда

Во время пребывания больных в стационаре у 6 человек (18%) отмечено наличие постинфарктной стенокардии, у 1 пациента (3%) рецидив ИМ произошел на 2-е сутки после начала заболевания и был обусловлен подострым тромбозом ранее установленного стента. Также стоит отметить, что повторный ИМ произошел через 5 месяцев после ОИМ только у 1 пациента, диагноз подтвержден

при экстренной госпитализации в отделение неотложной кардиологии. У 20 пациентов на контрольном визите через 6 месяцев отмечено наличие приступов стенокардии, ФК ИБС >I выявлен у 15 пациентов (45%).

Несмотря на то, что частота встречаемости, как рецидива, так и повторного ИМ у пациентов с острым первичным передним ИМ не высока, стенокардия напряжения в отдаленном периоде наблюдения встречается более, чем в 50% случаев. Вероятно, наличие стенокардии напряжения у данной выборки пациентов в отдаленный период обусловлено неполной реваскуляризацией миокарда, в связи с тем, что на момент поступления в стационар проводилась лишь реваскуляризация ИСКА.

3.1.3. Характеристика методов лечения у больных в различные сроки инфаркта миокарда

Лекарственную терапию назначали с учетом национальных и европейских рекомендаций по диагностике и лечению больных острым ИМспST [20, 38]. Двойная дезагрегантная терапия назначена в 100% случаев в течение 1-х суток с обязательным назначением нагрузочных доз при первом медицинском контакте. По результатам 6-месячного наблюдения приверженность к двойной дезагрегантной терапии сохранили 20 человек (57%), 6 пациентов по собственному желанию перешли на монотерапию АСК. Однако прогрессирование стенокардии отмечалось лишь у 27% пациентов, отказавшихся от приема дезагрегантной терапии, у оставшихся 63% она прогрессировала независимо от приема препаратов данной группы. Низкомолекулярный гепарин вводился всем пациентам с 1-х суток, подкожно. Отмена препарата происходила в среднем на 7-е сутки, при необходимости производили перевод на пероральные антикоагулянты при наличии фибрилляции предсердий и высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Бета-адреноблокаторы в течение 1-х суток получили 32 пациента (91%) в основном препаратами выбора были метопролол (60%) и бисопролол (40%), приверженность к терапии к 6-месячному периоду

наблюдения сохранили 22 пациента (69%). Остальные пациенты отменили БАБ в связи с тенденцией к брадикардии (4 пациента), либо по рекомендации терапевта по месту жительства (2 пациента), либо самовольно (7 пациентов). Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) были назначены 24 пациентам (68%), среди которых 19 пациентов (54%) в 1-е сутки получили эналаприл (32%), фозиноприл (32%), лизиноприл (36%) и 5 пациентов – лозартан (14%). Части пациентов препараты данной группы не назначали в связи с развитием аллергической реакции на прием препаратов, либо в связи с появлением сухого кашля, либо в связи с наличием гипотонии. На момент выписки из стационара 29 пациентов (82%) получали препараты этой группы. Приверженность к терапии к 6-месячному периоду наблюдения отмечалась у 22 пациентов (64%). У 9% пациентов, не получающих препараты из этой группы, отмечалось развитие позднего неблагоприятного ЛЖР. Прием препаратов отменили на амбулаторном этапе по собственному желанию, либо по рекомендации терапевта в связи с тенденцией пациента к гипотонии. Гиполипидемическая терапия (статины) назначена 35 пациентам в 1-е сутки (100%), препараты выбора – розувастатин (6%), аторвастатин (94%), к 6-месячному периоду наблюдения приверженность сохранилась у 24 пациентов (72%). Прием статинов пациенты прекращали самовольно.

Стоит отметить, что в условиях стационара пациенты получили полноценное медикаментозное лечение ИМ согласно современным рекомендациям [38]. Вероятно, отсутствие высокой приверженности к приему препаратов, назначенных на госпитальном этапе, внесло свой вклад в высокую частоту встречаемости развития неблагоприятного ЛЖР в отдаленном периоде наблюдения.

3.2. Межоператорская воспроизводимость параметров трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking эхокардиографии у больных с острым первичным инфарктом миокарда

Для оценки межоператорской воспроизводимости трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking в учет были взяты параметры, характеризующие систолическую функцию ЛЖ, такие как КДО, КСО, ФВ ЛЖ, ИНЛС, 2D глобальную деформацию ЛЖ в продольном направлении, базальную и апикальную ротацию ЛЖ, скручивание ЛЖ.

В анализ были включены 24 больных, выбранных случайным образом. Анализировали данные двух специалистов – врача ультразвуковой диагностики с большим стажем работы и лечащего врача исследуемых пациентов, ознакомленного с методикой анализа данных эхокардиографии в режиме 2D speckle tracking эхокардиографии, однако не имеющим стажа работы в области ультразвуковой диагностики. Обмен данными между специалистами не производился, данные анализировались в разные временные промежутки.

Затем мы сравнили данные эхокардиографии с помощью метода Блэнда-Альтмана и с использованием корреляционного анализа (коэффициент Пирсона при ненормальном распределении, Спирмена – при нормальном).

Средняя разность измерений между параметрами, характеризующая систематическое расхождение, была наименьшей у показателей ИНЛС ЛЖ и 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении. Однако, коэффициент корреляции у этих параметров был самый высокий. Отмечено наличие прямой корреляции у всех исследуемых параметров, наибольшая сила корреляции выявлена у показателей 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, ИНЛС, КДО ЛЖ и базальной ротации ЛЖ ($r > 0,7$), остальные показатели имели среднюю силу связи ($r = 0,5-0,7$). Коэффициент вариации, характеризующий относительную меру отклонения измеренных значений от среднего арифметического, был наименьшим у параметра 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и ИНЛС ЛЖ (для медицинских

исследований допустимым значением, характерным для хорошей межоператорской воспроизводимости является величина $<10\%$). Характеристика межоператорской воспроизводимости результатов трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking эхокардиографии представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Межоператорская воспроизводимость параметров трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking (n=24)

<i>Показатель</i>	<i>Средняя разность измерений</i>	<i>Стандартное отклонение разностей</i>	<i>Коэффициент вариации, %</i>	<i>Коэффициент корреляции</i>	<i>p</i>
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении	-0,12	0,53	$0,78 \pm 3,6$	0,99	$<0,05$
ИНЛС ЛЖ	0,03	0,13	$1,87 \pm 7,9$	0,87	$<0,05$
Базальная ротация ЛЖ	-0,15	2,53	$3,83 \pm 59,6$	0,84	$<0,05$
Апикальная ротация ЛЖ	-0,74	3,37	$10,7 \pm 38,3$	0,68	$<0,05$
Скручивание ЛЖ	-0,36	5,47	$11,1 \pm 43,1$	0,63	$<0,05$
ФВ ЛЖ	3,71	14,41	$3,96 \pm 16,8$	0,63	$<0,05$
КДО ЛЖ	3,81	7,92	$8,32 \pm 108$	0,85	$<0,05$
КСО ЛЖ	9,72	7,91	$6,6 \pm 19,9$	0,54	$<0,05$

Таким образом, выявлено, что наименьшее систематическое расхождение, наименьший коэффициент вариации, наибольшая сила корреляции между измерениями двух операторов характерна для показателей 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и ИНЛС, что указывает на то, что при оценке данных параметров двумя исследователями процент ошибки интерпретации данных показателей сводится к минимальному. Наилучшая межоператорская воспроизводимость характерна для показателей 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и ИНЛС.

3.3. Изменение биомеханики сердца в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

3.3.1. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Всем включенным в исследование пациентам проводили серийное измерение параметров ультразвуковой диагностики сердца согласно указанным ранее временным точкам. Динамика показателей стандартной эхокардиографии в ранний постинфарктный период (первые 14 суток) представлена в таблице 3.2, дельты отображены в таблице 3.3.

Таблица 3.2 – Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС ЛЖ у больных ОИМ в госпитальном периоде (n=35)

Показатели	T2	T3	T4	T5
КДО ЛЖ, мл	105,1±23,9* 57,0–154,0	108,8±22,4* 63,0–158,0	119,8±25,0* 72,0–161,0	119,8±25,0 72,0–161,0
КСО ЛЖ, мл	48,0±14,1 17,0–74,0	51,0±16,0* 17,0–70,0	51,2±14,7* 21,0–89,0	55,6±17,4 25,0–90,0
ФВ ЛЖ, %	53,8±9,1 39,0–70,0	53,5±10,0 31,0–73,0	57,5±9,3* 42,0–70,0	54±8,2 42,0–70,0
ЧСС, уд/мин	74,3±16,9 53,0–80,0	71,0±12,1 50,0–100,0	68,8±10,8 56,0–100,0	65,5±9,4 50,0–85,0
УИ (мл/м ²)	26,9±7,7*° 12,1–46,5	27,6±6,2*° 10,1–39,6	29,6±6,1* 14,3–41,2	29,4±9,9 21,7–51,1
СИ (л/мин/м ²)	1,9±0,6° 1,1–2,9	1,9±0,7 0,8–2,7	1,9±0,5 1,3–3,2	1,9±0,2 1,4–3,0
ИММЛЖ (г/м ²)	104,6±27,0 50,0–164,0	107,1±29,8 55,0–149,0	108,2±23,9 58,0–149,0	106,0±20,9 57,1–144,0

Продолжение таблицы 3.2

Е/А	1,1±0,5 0,5–2,2	1,2±0,4 0,6–2,1	1,1±0,5 0,4–2,0	0,8±0,75 0,5–2,1
Е/е`	9,9±3,8 5,5–20,2	9,2±4,2 4,8–17,7	8,7±2,6 5,1–13,8	8,0±1,6 4,1–12,6
V ЛП, (мл/м ²)	27,2±8,5 8,9–47,5	29,7±7,9* 12,8–43,2	29,6±7,9 13,7–47,5	31,1±8,0 20,2–53,6
ИНЛС ЛЖ, баллы	1,5 1,0–2,1 1,0–2,1	1,5 1,0–2,1 1,0–2,1	1,4 1,0–2,1 1,0–2,6	1,4±0,3 1,0–2,1
Примечание: При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены M±SD, на второй – минимальное–максимальное значения. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50 перцентиль), на второй 5–95 перцентили, на третьей – минимальное – максимальное значения. ° – достоверность различий относительно временной точки Т4, *– относительно временной точки Т5 при p < 0,05. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, СИ – сердечный индекс, УИ – ударный индекс, V ЛП – объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела.				

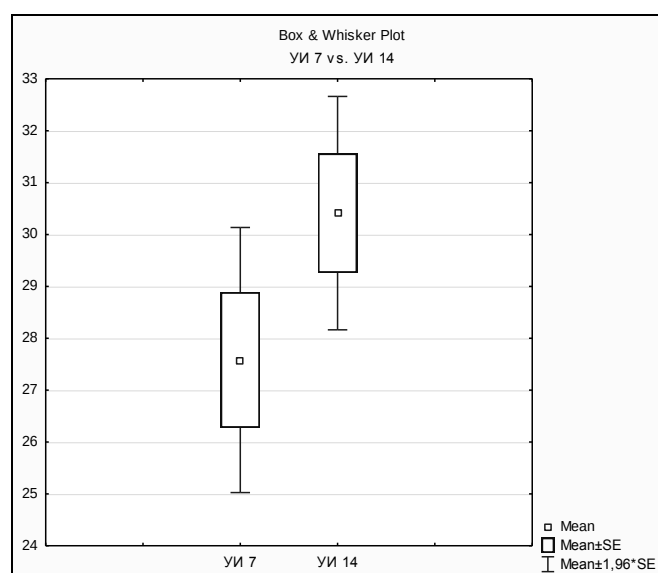
Таблица 3.3 – Прирост объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС ЛЖ (дельта) у больных ОИМ в госпитальном периоде (n=35)

Показатели	T2–T3, % M±SD	T3–T4, % M±SD	T2–T4, % M±SD
ΔКДО ЛЖ, мл	18,2±3,4	9,8±5,2	16,2±4,3
ΔКСО ЛЖ, мл	14,7±4,8	13,7±2,1	15,3±1,4
ΔФВ ЛЖ, %	13,2±0,1	14,9±5,2	16,4±4,9
ΔЧСС, уд/мин	15,0±4,5	9,6±0,7	23,7±6,0
ΔУИ (мл/м ²)	19,9±0,4	24,5±14,9	34,7±12,6*
ΔСИ (л/мин/м ²)	22,0±5,0	30,4±15,1*	23,8±2,1
ΔИС	16,2±1,3	9,1±1,1	12,0±1,7
ΔИЭ	6,2±0,3	8,9±0,6	6,9±0,2
ΔИММЛЖ (г/м ²)	18,4±0,1	15,2±3,3	24,0±5,6
ΔЕ/А	42,9±30,0	39,5±5,7	60,3±20,6
ΔЕ/е	30,7±4,0	41,9±2,5	25,0±4,8
ΔV ЛП, (мл/м ²)	17,6±11,9*	22,7±2,5	24,6±8,8

Продолжение таблицы 3.3.

ΔИНЛС, баллы	11,9±1,6	11,1±3,2	13,0±4,8
Примечание: * – достоверность различий, $p < 0,05$.			

Значимой динамики большинства показателей стандартной эхокардиографии (КДО, КСО, ФВ, ИНЛС ЛЖ) в ранний постинфарктный период выявлено не было. Однако стоит отметить, что несмотря на то, что в среднем интегральный показатель сократимости миокарда ФВ ЛЖ соответствовал норме по группе (Таблица 3.2), у 11 (31%) пациентов ФВ ЛЖ была ниже нормальных значений к 3-м суткам, к моменту выписки из стационара количество пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ сократилось до 7 человек (20%). Показатели насосной функции ЛЖ, сниженные на момент поступления, значительно выросли уже к 14-м суткам. Величина УИ на 14-е сутки соответствовала нижней границе нормы и была равна $29,6 \pm 6,1$ мл/м², СИ оставался сниженным, несмотря на положительную динамику относительно 7-х суток, и был равен $1,9 \pm 0,5$ л/мин/м² (Рисунок 3.4).



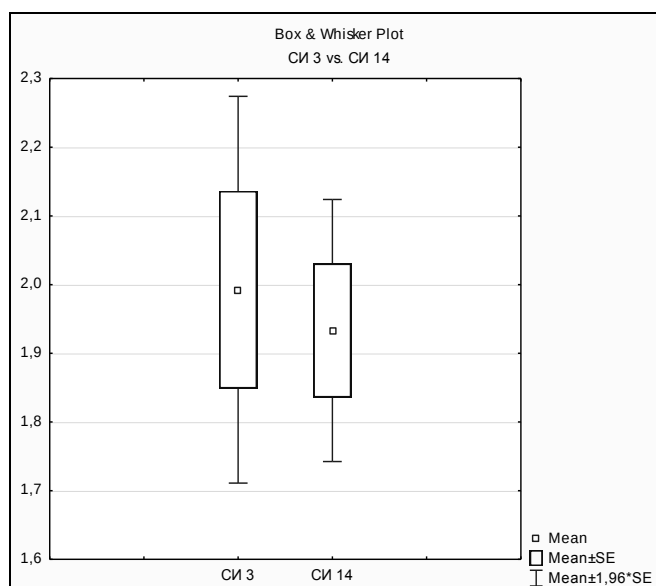


Рисунок 3.4 – Динамика показателей насосной функции ЛЖ у больных ОИМ в госпитальный период (n=35).

Несмотря на отсутствие значимой динамики объемных показателей ЛЖ, ФВ ЛЖ в ранний постинфарктный период у пациентов с острым первичным передним ИМ, отмечено улучшение показателей насосной функции ЛЖ к 14-м суткам, таких как УИ и СИ. Подобная динамика, вероятно, как и уменьшение количества пациентов со сниженной ФВ ЛЖ к 14-м суткам, обусловлены улучшением систолической функции сердца в ответ на своевременную реваскуляризацию миокарда.

3.3.2. Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Основная динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки отражена в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с ОИМ в ранние сроки (n=35)

<i>Показатели</i>	<i>T2 M±SD</i>	<i>T3 M±SD</i>	<i>T4 M±SD</i>	<i>T5 M±SD</i>
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, %	-10,8±3,2 -6,6–17,8	-11,3±3,1*# -6,9–18,4	-11,9±3,1 -7,5–21,5	-11,9±2,9 -7,6–17,4
Базальная ротация ЛЖ, °	-7,3±3,3 -2,1–12,5	-6,4±3,9 1,5–15,3	-6,5±4,7 1,0–20,2	-4,9±4,7 3,9–12,5
Систолическая скорость базальной ротации ЛЖ, °/с	-61,7±19,8 -25,0–109,3	-57,6±23 -22,0–123,5	-58,8±28,0 -24–128,0	-47,2±21,0# -12,0–96,0
Апикальная ротация ЛЖ, °	7,7±4,7 -0,8–17,1	7,3±3,6 2,4–14,6	9,2±4,2 0,9–17,8	8,5±5,5 -1,2–19,4
Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ, °/с	57,8±27,8 0,4–107,1	60,5±19,9 24,2–97,3	82,9±42,0* 20,7–143	54,1±36,0# 22–110,4
Скручивание ЛЖ, °	16,0±14,1 -0,34–75,8	11,9±5,6 3,4–26,2	14,5±6,1 2,7–27,8	13,0±5,3 0,5–14,9
Примечание: *– достоверность различий при сравнении относительно временной точки T2 и остальными временными точками при p<0,05, # – относительно временной точки T4 и остальными временными точками.				

Несмотря на положительную динамику показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении по группе к 14-м суткам, сам показатель был снижен на момент поступления пациентов в стационар, и к моменту выписки достиг нормальных значений лишь у 42% больных (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Ранжирование показателей 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с ОИМ в госпитальном периоде (n=35)

<i>Значения показателей</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (референсные значения от -15,4 до -18,3%) [69, 121]			
Больше N	18	19	19
N	9	13	14

Продолжение таблицы 3.5.

Меньше N	0	0	0
Всего наблюдений (n)	27	32	33
Базальная ротация ЛЖ (референсные значения от -3 до -8,6° [121])			
Больше N	0	3	2
N	21	22	15
Меньше N	2	4	2
Всего наблюдений (n)	23	29	19
Систолическая скорость базальной ротации ЛЖ (референсные значения от -43,4 до -79°/с) [121]			
Больше N	1	1	2
N	23	29	23
Меньше N	1	2	4
Всего наблюдений (n)	25	32	29
Апикальная ротация ЛЖ (референсные значения от 4 до 14,8°) [121]			
Больше N	0	0	0
N	25	32	29
Меньше N	0	0	0
Всего наблюдений (n)	25	32	29
Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ (референсные значения от 32,3 до 116 °/с) [121]			
Больше N	0	0	0
N	25	32	29
Меньше N	0	0	0
Всего наблюдений (n)	25	32	29
Скручивание ЛЖ (референсные значения от 7,1 до 20,1°) [121]			
Больше N	0	0	0
N	19	26	21
Меньше N	1	1	0
Всего наблюдений (n)	20	27	21
Примечания: N – норма.			

Затем мы выделили 2 группы из общей выборки относительно величины показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении на 3-и сутки от начала ОИМ – группа с величиной показателя 2D глобальной

деформации ЛЖ в продольном направлении больше -15% и группа с величиной данного показателя менее -15%. В группе с величиной показателя менее -15% отмечена положительная динамика, уровень 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении значимо увеличился к 14-м суткам: $-16,9 \pm 0,8$ (T2); $-17,2 \pm 1,9$ (T3); $-19,6 \pm 1,5\%$ (T4) ($p=0,038$). В группе же с величиной показателя более -15% к 3-м суткам значимой динамики показателя выявлено не было: $-10,7 \pm 2,2$ (T2); $-11,4 \pm 2,1$ (T3); $-11,9 \pm 2,2\%$ (T4). Подобные данные могут указывать на то, что если в течение первых 3 суток не отмечается тенденции к нормализации уровня 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и достижения им величины $<-15\%$, то дальнейшего восстановления глобальной деформации, которое скорее всего обусловлено восстановлением так называемого «оглушенного миокарда», можно не ожидать.

В среднем по группе абсолютные значения показателей апикальной и базальной ротации ЛЖ были без динамики в течение всего госпитального периода (Таблица 3.4). На момент поступления показатель базальной ротации ЛЖ находился в пределах нормы у 91% пациентов, однако наблюдалась тенденция к увеличению его абсолютного значения и соответственно снижению самой ротации (Таблица 3.4). Относительно значений систолической скорости базальной ротации ЛЖ значимой динамики в ранний постинфарктный период не выявлено. В среднем по группе показатель был в пределах нормы на момент поступления у большинства (92%) пациентов (Таблица 3.5).

Величина апикальной ротации ЛЖ на момент поступления в стационар находилась в пределах нормы у всех исследуемых пациентов, как и величина ее систолической скорости (Таблица 3.5). Однако отмечено увеличение систолической скорости апикальной ротации ЛЖ к 14-м суткам. Нормальная величина показателя скручивания ЛЖ во временной точке T2 наблюдалась у 96%, значимая динамика самого показателя по группе не выявлена. Отсутствие какой-либо динамики в ранний постинфарктный период выявлено и у показателя систолической скорости скручивания ЛЖ (Таблица 3.4).

Таким образом, у пациентов с ОИМ передней локализации среди показателей, отражающих биомеханику сердца, выявлено изменение единственного показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении. Отмечено его улучшение уже к 7-м суткам, продолжающееся до 14-х суток наблюдения. Показатель апикальной ротации ЛЖ, будучи в пределах референсных значений на момент поступления, значимо не изменялся в течение госпитального периода. Показатель базальной ротации ЛЖ также значимой динамики в ранний постинфарктный период не показал и был в пределах референсных значений более, чем у 90% исследуемых, подобно расчетному показателю скручивания ЛЖ. Среди скоростных характеристик базальной и апикальной ротации ЛЖ, отмечено лишь увеличение показателя систолической скорости апикальной ротации ЛЖ к 14-м суткам, несмотря на то, что его величина находилась в пределах референсных значений в течение всего периода наблюдения.

3.3.3. Взаимосвязь параметров стандартной трансторакальной эхокардиографии и параметров режима 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда в госпитальный период заболевания

Выявлено наличие прямой корреляционной связи между показателем 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и ИНЛС ЛЖ, КСО ЛЖ на 3-и, 7-е, 14-е сутки соответственно ($r=0,6$, $r=0,7$, $r=0,6$), а также с КДО ЛЖ на 7-е, 14-е сутки ($r=0,5$, $r=0,4$). С показателем ФВ ЛЖ, напротив, связь была обратной ($r=-0,7$, $r=-0,6$, $r=-0,7$ соответственно).

Отмечена также связь показателей апикальной ротации ЛЖ и ее скоростной характеристики в систолу с величиной КДО ЛЖ ($r=-0,4$) и КСО ЛЖ ($r=-0,5$) на 14-е сутки.

Отмечено наличие обратной связи величины систолической скорости апикальной ротации ЛЖ и УИ ($r=-0,5$), а также прямой связи между величиной скручивания ЛЖ и УИ ($r=0,5$).

Таким образом, наличие прямых корреляционных связей между величиной показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и КДО, КСО, ИНЛС ЛЖ в ранний постинфарктный период и обратных связей с ФВ ЛЖ подтверждает тот факт, что именно этот показатель технологии 2D speckle tracking эхокардиографии обладает наибольшей ценностью в отражении оценки изменений, происходящих с систолической функцией ЛЖ после ИМ. Наличие обратных связей между величиной апикальной ротации ЛЖ и ее скоростной характеристики в систолу с объемными параметрами ЛЖ, а также апикальной ротации ЛЖ с УИ, вероятно указывает на то, что тенденция к развитию неблагоприятного ЛЖР способствует ухудшению ротации верхушки и ее систолической скорости.

3.3.4. Раннее ремоделирование левого желудочка и параметры трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда в госпитальный период заболевания

При дальнейшем анализе данных было обнаружено, что у 16 пациентов к 14-м суткам не отмечается дилатации полости ЛЖ и развития раннего ЛЖР (лжр+). Однако среди 17 пациентов, у которых отмечено развитие раннего ЛЖР, всего лишь у 1 пациента оно носило неблагоприятный характер. После анализа клинико-anamнестических данных групп с/без развития раннего ЛЖР, выявлено, что время реперфузии единственный показатель, который отличался между группами (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Основные клинико–анамнестические данные у пациентов с развитием раннего ЛЖР (лжр+) и без него (лжр-) у больных ОИМ в ранний постинфарктный период (n=33)

Показатели	лжр+(n=17)	лжр-(n=16)
Возраст (лет)	57,4±9,1 32,0–73,0	58,5±10,7 32,0–73,0
Предынфарктная стенокардия	10(59)	9(52)
1, 2, 3-х сосудистое поражение КА	10(59)/5(29)/2(12)	8(50)/7(43)/1(7)
Тромболизис+ЧКВ/первичное ЧКВ/отсроченное ЧКВ	9(52)/6(35)/2(13)	7(43)/6(38)/1(19)
Время реперфузии, часы	5,5±3,6 2,4–17,0	3,9±2,2* 1,8–9,9
Время реперфузии – первые 3 часа	4(23)	6(37)
Время реперфузии первые 3–6 часов	7(41)	6(37)
Время реперфузии >6 часов	6(36)	4(26)
Полная реваскуляризация	10(59)	8(50)
Примечание: на первой строке ячейки представлены $M \pm SD$, на второй – минимальное – максимальное значения. * – $p < 0,05$ – различия между группами достоверны.		

Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии и режима 2D speckle tracking в зависимости от наличия раннего ЛЖР представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС ЛЖ в группах с развитием раннего ЛЖР (лжр+) и без него (лжр-) в госпитальный период у больных ОИМ (n=33)

Показатели	T2 $M \pm SD$	T3 $M \pm SD$	T4 $M \pm SD$
КДО ЛЖ, мл			
лжр+	101,4±25,8 57,0–142,0	106,3±22,9 63,0–140,0	109,6±27,9 76,0–152,0
лжр-	115,6±17,9μ 86,0–154,0	106,8±14,9μ 76,0–158,0	106,8±14,9μ 85,0–197,0
КСО ЛЖ, мл			
лжр+	42,0±16,6μ 17,0–72,0	46,9±13,9 17,0–70,0	47,1±15,9μ 21,0–89,0

Продолжение таблицы 3.7.

лжр-	51,2±12,3 30,0–74,0	48,7±13,3 25,0–60,0	44,7±12,9 22,0–62,0
ФВ ЛЖ, %			
лжр+	55,1±9,5 39,0–70,0	55,9±10,3 31,0–73,0	57,3±9,1 36,0–72,0
лжр-	55,2±9,1 43,0–68,0	55,0±9,0 39,0–67,0	58,6±8,9 48,0–74,0
ИНЛС ЛЖ, балл			
лжр+	1,5±0,4 1,0–2,1	1,4±0,3 1,0–2,0	1,3±0,3 1,0–2,0
лжр-	1,3±0,2 1,0–2,0	1,4±0,4* 1,0–1,8	1,2±0,2 1,0–1,7
Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между временными точками T2 и T3 в соответствующих группах; μ – достоверность различий между группами.			

Несмотря на то, что между группами показатели КДО, КСО ЛЖ были различны, единственным показателем, улучшившимся с 3-х к 7-м суткам ОИМ был параметр ИНЛС ЛЖ, улучшение отмечено в группе лжр- (Таблица 3.7). Эти данные указывают на восстановление сократительной функции ЛЖ в ранний постинфарктный период, что подтверждается соответствующей динамикой параметров биомеханики сердца. Выявлено улучшение 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении относительно 3-х к 14-м суткам ИМ в группе лжр-. Также в группе лжр- отмечены большие показатели систолической скорости апикальной и базальной ротации ЛЖ, что также отражает улучшение систолической функции ЛЖ (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Динамика параметров 2D speckle tracking эхокардиографии в группах с развитием раннего ЛЖР (лжр+) и без него (лжр-) в госпитальный период у больных острым ИМ (n=33)

Показатели	T2 M±SD	T3 M±SD	T4 M±SD
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, %			
лжр+	-11,7±3,6 -6,6–16,9	-12,5±3,5 -6,9–18,4	-12,2±4,2 -7,5–19,8

Продолжение таблицы 3.8.

лжр-	-11,9±3,7 -8,1–17,8	-12,5±4,2 -7,9–18,4	-14,8±4,0* -8,4–21,5
Базальная ротация ЛЖ, °			
лжр+	-7,4±3,3 -2,1–12,5	-7,3±3,9 0,3–15,3	-5,7±5,3 1,0–20,2
лжр-	-5,3±3,6 -1,8–9,6	-6,1±3,8 1,5–13,4	-7,3±3,7 -0,8–16,3
Систолическая скорость базальной ротации ЛЖ, °/с			
лжр+	-65,0±19,9 -36–91,8	-62,1±20,2 -22–85,3	-65,1±30,4# -24–75,4
лжр-	-50,1±20,6 -25,0–109,3	-42,4±15,2 -26–123,5	-48,8±17,3 -24,0–128,0
Апикальная ротация ЛЖ, °			
лжр+	8,5±4,2 1,5–13,5	7,6±3,3 2,4–13,5	7,7±3,9 0,8–17,5
лжр-	6,6±5,3 -0,8–17,1	4,3±3,3 2,4–14,6	10,7±3,8 4,9–17,8
Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ, °/с			
лжр+	60,5±28,8 26,0–107,1	59,6±20,6 24,9–97,3	73,6±36,1# 20,7–120,3
лжр-	55,9±26,3 0,4–106,0	67,7±18,7 34,0–91,0	92,0±29,6 51,0–143,0
Скручивание ЛЖ, °			
лжр+	18,6±15,9 6,8–75,8 11,1±4,9	13,5±6,1 4,2–26,2 12,7±4,8	13,6±7,2 2,7–27,8 29,2±3,5
лжр-	-0,34–26,8	3,4–21,4	8,7–26,3
Систолическая скорость скручивания ЛЖ, °/с			
лжр+	92,9±30,1 2,1–134,0	89,4±29,0 11,5–129,0	108,1±42,3 53,6–188,1
лжр-	71,2±23,9 43,1–83,0	85,4±29,2 53,5–103,0	102,7±24,5 83,1–135,0
Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между временными точками Т2 и Т3 в соответствующих группах; # – достоверность различий между группами.			

Таким образом, выявлено, что развитие раннего ЛЖР было сопряжено с более поздними сроками реперфузии миокарда. Анализ показателей биомеханики позволил обнаружить, что улучшение систолической функции ЛЖ, выраженное в улучшении показателей 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, больших величинах систолических скоростей апикальной и

базальной ротации ЛЖ характерно для группы с отсутствием прогрессирующей дилатации ЛЖ к 14-м суткам ОИМ.

3.4 Изменение биомеханики сердца в отдаленные сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

3.4.1 Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии в отдаленные сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking отражена в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии у больных с ОИМ в отдаленный период (через 6 месяцев) (n=35)

Показатели	T2	T3	T4	T5
КДО ЛЖ, мл	105,1±23,9* 57,0–154,0	108,8±22,4* 63,0–158,0	119,8±25,0* 76,0–161,0	119,8±25,0 72,0–161,0
КСО ЛЖ, мл	48,0±14,1 17,0–74,0	51,0±16,0* 17,0–70,0	51,2±14,7* 21,0–89,0	55,6±17,4 25,0–90,0
ФВ ЛЖ, %	53,8±9,1 39,0–70,0	53,5±10,0 31,0–73,0	57,5±9,3* 36,0–74,0	54±8,2 42,0–70,0
УИ, мл/м ²	26,9±7,7* 12,1–46,5	27,6±6,2*# 10,1–39,6	29,6±6,1* 14,3–41,2	29,4±9,9 21,7–51,1
СИ, л/мин/м ²	1,9±0,6*# 1,1–2,9	1,9±0,7 0,8–2,7	1,9±0,5 1,3–3,2	1,9±0,2 1,4–3,0
ИНЛС, баллы	1,53 1,00–2,1 1,00–2,1	1,56 1,00–2,1 1,00–2,06	1,41 1,00–2,0 1,00–2,0	1,4±0,3 1,0–2,1
Примечание: При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены M±SD, на второй – минимальное – максимальное значения. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля, на третьей – минимальное – максимальное значения. * – достоверность различий относительно временной точки T5 при p < 0,05, # – относительно временной точки T4.				

Несмотря на отсутствие значимой динамики показателей стандартной эхокардиографии в ранний постинфарктный период, в отдаленный период

выявлено значимое увеличение КДО и КСО ЛЖ, а также соответствующее снижение ФВ ЛЖ (Таблица 3.9). Отмечено и улучшение УИ, СИ к 6-месячному периоду наблюдения, однако если УИ был в пределах нормы уже к 14-м суткам, СИ так и не достиг нормальных значений (Таблица 3.9)

Таким образом, несмотря на своевременную реперфузионную стратегию и соблюдение всех современных рекомендаций по ведению пациентов с ИМспST, а также улучшение таких показателей насосной функции ЛЖ, как УИ и СИ, отмечаются закономерные изменения ЛЖ, выраженные в прогрессировании систолической дисфункции ЛЖ в отдаленный период у пациентов после ИМ. Выявлено значимое увеличение объемов ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения и снижение контрактильной функции ЛЖ, начинающееся с 14-х суток после ИМ после выписки пациентов из стационара.

3.4.2 Динамика показателей режима 2D speckle tracking эхокардиографии в отдаленные сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Динамика параметров режима 2D speckle tracking эхокардиографии к 6-месячному периоду наблюдения отражена в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Динамика показателей режима 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с ОИМ в отдаленный период (n=35)

Показатели	T2 M±SD	T3 M±SD	T4 M±SD	T5 M±SD
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, %	-10,8±3,2 -6,6–17,8	-11,3±3,1*# -6,9–18,4	-11,9±3,1 -7,5–21,5	-11,9±2,9 -7,6–17,4
Базальная ротация ЛЖ, °	-7,3±3,3 -2,1–12,5	-6,4±3,9 1,5–15,3	-6,5±4,7 1,0–20,2	-4,9±4,7 3,9–12,5
Систолическая скорость базальной ротации ЛЖ, °/с	-61,7±19,8 -25–109,3	-57,6±23,0 -22,0–123,5	-58,8±28,0 -24–128,0	-47,2±21,0* -12,0–96,0
Апикальная ротация ЛЖ, °	7,7±4,7 -0,8–17,1	7,3±3,6 2,4–14,6	9,2±4,2 0,9–17,8	8,5±5,5 -1,2–19,4

Продолжение таблицы 3.10.

Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ, °/с	57,8±27,8 0,4–107,1	60,5±19,9 24,2–91,0	82,9±42,0* 20,7–143	54,1±36,0# 22–110,4
Скручивание ЛЖ, °	16,0±14,1 -0,34–75,8	11,9±5,6 3,4–26,2	14,5±6,1 2,7–27,8	13,0±5,4 0,6–22,0
Систолическая скорость скручивания ЛЖ, °/с	84,5±29,6 2,1–134	84,7±28 11,5–129,0	111,4±43,5 53,6–188,1	79,6±25,8 25,4–106,1
Примечание: * – достоверность различий при сравнении относительно временной точки T2 при $p < 0,05$, # – относительно временной точки T4.				

Значимое улучшение показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении по группе наблюдалось к моменту выписки из стационара, однако, к отдаленному периоду наблюдения динамики показателя выявлено не было (Таблица 3.10). Среди параметров ротации и скручивания ЛЖ отмечено увеличение абсолютного значения систолической скорости базальной ротации ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения, что характеризует ее нормализацию к данному временному промежутку. Напротив, увеличение систолической скорости апикальной ротации ЛЖ к 14-м суткам сменилось ее значимым снижением к 6-месячному периоду наблюдения. Была выявлена обратная связь между временем реперфузии ИСКА и величиной апикальной ротации ЛЖ на 3-и сутки ($r = -0,6$).

Значимой динамики в отношении количества пациентов с нормальными, повышенными и сниженными величинами показателей 2D speckle tracking эхокардиографии к 6-месячному периоду наблюдения не выявлено (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Ранжирование показателей режима 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов ОИМ к 6-месячному периоду наблюдения (n=35)

Значения показателей	T2	T3	T4	T5
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (референсные значения от -15,4 до -18,3%) [69, 121]				
Больше N	18	19	19	17
N	9	13	14	15
Меньше N	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	27	32	33	32
Базальная ротация ЛЖ (референсные значения от -3 до -8,6°) [121]				
Больше N	0	3	2	4
N	21	22	14	20
Меньше N	2	4	2	6
Всего наблюдений (n)	23	29	19	30
Систолическая скорость базальной ротации ЛЖ (референсные значения от -43,4 до -79°/с) [121]				
Больше N	1	1	2	1
N	23	29	23	25
Меньше N	1	2	4	4
Всего наблюдений (n)	25	32	29	30
Апикальная ротация ЛЖ (референсные значения от 4 до 14,8°) [121]				
Больше N	0	0	0	1
N	25	32	29	29
Меньше N	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	25	32	29	30
Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ(референсные значения от 32,3 до 116°/с)[121]				
Больше N	0	0	0	0
N	25	32	29	30
Меньше N	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	25	32	29	30
Скручивание ЛЖ (референсные значения от 7,1 до 20,1°) [121]				
Больше N	0	0	0	2
N	19	26	21	28
Меньше N	1	1	0	0
Всего наблюдений (n)	20	27	21	30

Таким образом, стоит отметить, что в течение 6 месяцев после завершения госпитального периода среди показателей биомеханики ЛЖ значимо изменялась лишь величина систолических скоростей апикальной и базальной ротации ЛЖ. Абсолютное значение систолической скорости базальной ротации ЛЖ увеличилось к 6-месячному периоду наблюдения, однако, величина показателя систолической скорости апикальной ротации ЛЖ значимо снижалась к этому сроку, оставаясь в пределах референсных значений у всех исследуемых пациентов. Величина показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении значимо не изменялась в отдаленном периоде наблюдения, что вероятно обусловлено наличием своевременной реперфузии, открытием кровотока дистальной трети ИСКА, и восстановлением «оглушенного» миокарда.

3.4.3 Взаимосвязь между параметрами трансторакальной эхокардиографии и параметрами режима 2D speckle tracking у пациентов с острым инфарктом миокарда в отдаленные сроки заболевания

Отмечено наличие прямой связи параметра ИНЛС ЛЖ с параметром 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении ($r=0,6$), а также обратной связи с параметром апикальной ротации ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения ($r=-0,4$).

Параметр КДО ЛЖ связан обратной связью с показателем апикальной ротации ЛЖ ($r=-0,4$) и прямой связью с показателем 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении ($r=0,4$).

Параметр КСО ЛЖ связан обратной связью с параметром апикальной ротации ЛЖ и ее систолической скоростью ($r=-0,5$) и прямой связью с параметром 2D глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении ($r=0,6$). Не отмечено наличия взаимосвязей между величинами насосных показателей ЛЖ и параметров режима 2D speckle tracking эхокардиографии.

Наличие прямой связи между параметрами ИНЛС ЛЖ и 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении подтверждает то, что оценка

деформации в 2D режиме является полуавтоматическим аналогом параметра ИНЛС ЛЖ. Наличие же прямой связи между объемами ЛЖ и параметром 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и обратной связи с параметром апикальной ротации ЛЖ указывает на то, что именно эти параметры биомеханики ЛЖ наиболее точно отражают систолическую дисфункцию.

3.4.4. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и параметры трансторакальной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking у пациентов с острым инфарктом миокарда в отдаленный период заболевания

Далее из общей выборки были выделены 2 группы относительно развития позднего неблагоприятного ремоделирования – с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР (ЛЖР+) и без него (ЛЖР-). Стоит отметить, что в группу ЛЖР+ вошли 12 пациентов (67%) из числа больных с развитием раннего ЛЖР. Пациентов с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР было 14 человек (41%), без него – 19 человек (59%). Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов обеих групп отражены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Клиничко–анамнестические данные больных в зависимости от развития неблагоприятного ЛЖР (n=33)

<i>Показатели</i>	<i>ЛЖР+ (n=14)</i>	<i>ЛЖР- (n=19)</i>	<i>p</i>
При поступлении			
Возраст, годы	58,1±10,0 32,0–73,0	57,6±9,6 37,0–70,0	>0,05
Мужской пол	12(86%)	15(75%)	>0,05
Курение	7(50%)	15(75%)	>0,05
Ожирение	6(43%)	9(45%)	>0,05
АГ	12(86%)	13(65%)	>0,05
Дислипидемия	11(79%)	13(65%)	>0,05
СД, 2 тип	5(36%)	5(25%)	>0,05
Предынфарктная стенокардия	9(64%)	10(50%)	>0,05

Продолжение таблицы 3.12.

Коронарный стаж больного, мес	75,0±51,4	40,2±44,7*	0,03
ЧСС (3 сутки), уд/мин	74±14	67*	0,034
ЧСС (7-е сутки), уд/мин	69	67*	0,039
ЧСС (14-е сутки), уд/мин	67±10	67*	0,031
ЧСС (через 6 мес), уд/мин	68±11	70±14*	0,04
ИСКА (ПНА/ДА)	13(92%)/1(8%)	21(100%)/0	>0,05
1-/2-/3-х сосудистое поражение КА	10(70%)/2(15%)/2(15%)	8(42%)/10(53%)/1(5%)	>0,05
Тромболизис+ЧКВ	6(43%)	11(55%)	>0,05
Время реперфузии, часы	3,5±1,5 1,8–17,0	5,7±3,5 2,5–9,9	>0,05
Время реперфузии – первые 3 часа	5(36%)	6(32%)	>0,05
Время реперфузии – 3–6 часов	6(43%)	6(32%)	>0,05
Время реперфузии – после 6 часов	3(21%)	7(36%)	>0,05
Полная реваскуляризация	6(43%)	12(60%)*	>0,05
ОСН при поступлении	14(100%)	8(40%)	>0,05
Частота наступления неблагоприятных ССС через 6 месяцев			
ОИМ (рецидив)	0	1(5%)	>0,05
ХСН ≥ I ФК	8(53%)	6(30%)	>0,05
ИБС, стенокардия напряжения ≥ I ФК	10(66%)	5(25%)	>0,05
Примечание: При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены М±SD, на второй – минимальное – максимальное значения. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля, на третьей – минимальное – максимальное значения. *– достоверность различий между группами при p < 0,05.			

По основным клинико-анамнестическим характеристикам группы отличались как по коронарному стажу больных, так и по количеству пациентов, у которых достигнута полная реваскуляризация (Таблица 3.12).

Показатели КДО, КСО ЛЖ в группах были различны в разные периоды наблюдения (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Динамика показателей эхокардиографии в зависимости от наличия неблагоприятного ЛЖР у больных ОИМ в ранние и отдаленные сроки (n=33)

Показатели, $M \pm SD$	T2		T3		T4		T5	
	ЛЖР+ (n=14)	ЛЖР- (n=19)	ЛЖР+ (n=14)	ЛЖР- (n=19)	ЛЖР+ (n=14)	ЛЖР- (n=19)	ЛЖР+ (n=14)	ЛЖР- (n=19)
КДО ЛЖ, мл	101,4 $\pm$ 25,8	115,6 $\pm$ 17,9 μ	106,3 $\pm$ 22,9	106,8 $\pm$ 15,0 μ	109,6 $\pm$ 27,9 δ	106,8 $\pm$ 14,9 μ	122,8 $\pm$ 21,8*#	101,87 $\pm$ 19,4
КСО ЛЖ, мл	45,3 $\pm$ 15,3	51,2 $\pm$ 12,3 μ	46,9 $\pm$ 13,9	48,7 $\pm$ 13,3	47,1 $\pm$ 15,9 δ	44,7 $\pm$ 12,9 μ	54,5 $\pm$ 17,2*#	42,2 $\pm$ 13,7
ФВ ЛЖ, %	55,1 $\pm$ 9,5	55,2 $\pm$ 9,1	55,9 $\pm$ 10,3	55,0 $\pm$ 9,0	57,3 $\pm$ 9,1 δ	58,6 $\pm$ 8,9	54,6 $\pm$ 8,5	59,2 $\pm$ 6,1
ИНЛС ЛЖ, баллы	1,5 $\pm$ 0,4 1,0–2,0	1,3 $\pm$ 0,2 1,1–2,1	1,4 $\pm$ 0,3 1,0–2,1	1,4 $\pm$ 0,4* 1,2–1,8	1,3 $\pm$ 0,3 1,0–2,0	1,2 $\pm$ 0,2 1,0–1,8	1,3 $\pm$ 0,3 1,0–2,1	1,2 $\pm$ 0,3* 1,1–1,7
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, %	-11,7 $\pm$ 3,6	-11,9 $\pm$ 3,7	-12,5 $\pm$ 3,5	-12,5 $\pm$ 4,2	-12,2 $\pm$ 4,1 δ	-14,8 $\pm$ 4*	-11,9 $\pm$ 2,9	-13,6 $\pm$ 2,9
Базальная ротация ЛЖ, °	-7,4 $\pm$ 3,3	-5,3 $\pm$ 3,6	-7,3 $\pm$ 3,9	-9,9 $\pm$ 3,4	-7,1 $\pm$ 5,2 δ	-4,4 $\pm$ 3,2	-4,9 $\pm$ 4,75	-6,5 $\pm$ 4,1
Систолическая скорость базальной ротации ЛЖ, °/с	-65,0 $\pm$ 19,9	-50,1 $\pm$ 20,6	-62,1 $\pm$ 20,2	-42,4 $\pm$ 5,2	-65,1 $\pm$ 30,4 δ	- 48,8 $\pm$ 17,3 μ	-47,3 $\pm$ 20,0	-51,9 $\pm$ 23,3
Апикальная ротация ЛЖ, °	8,5 $\pm$ 4,2	6,6 $\pm$ 5,3	7,6 $\pm$ 3,3	4,3 $\pm$ 3,3	7,7 $\pm$ 3,9	10,7 $\pm$ 3,8	7,1 $\pm$ 5,5	8,5 $\pm$ 5,8

Продолжение таблицы 3.13.

Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ, °/с	60,5±28,8	55,9±26,3	59,6±20,6	67,7±18,7	73,6±36,1δ	92±29,6μ	60,9±25,9	55,8±18,8
Скручивание ЛЖ, °	18,6±15,9	11,1±4,9	13,5±6,1	12,7±4,8	13,6±7,2	29,2±3,5	11,4±5,5	14,2±3,6
Систолическая скорость скручивания, °/с	92,9±30,1	71,2±23,9	89,4±29,0	85,4±29,2	108,1±42,3	102,7±24, 5	76,4±27,4	85,6±18,1

Примечание: * – достоверность различий относительно временной точки T2 в соответствующих группах при $p < 0,05$, δ – относительно временной точки T5, # – относительно временной точки T3, μ – достоверность различий между группами ЛЖР+ и ЛЖР– в соответствующие сутки при $p < 0,05$.

В группе ЛЖР+ объемные показатели ЛЖ к 3-м суткам были значимо меньше, чем в группе ЛЖР-, однако уже к 14-м суткам отмечается обратная тенденция. Стоит отметить, что через 6 месяцев от начала заболевания величины этих показателей значимо не отличались при делении пациентов на группы относительно развития позднего неблагоприятного ЛЖР.

Динамики объемов ЛЖ в группе ЛЖР- не отмечается ни в ранний, ни в отдаленный период ИМ, однако в группе ЛЖР+ отмечено достоверное увеличение КДО и КСО ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения относительно всего госпитального периода (к временной точке T5 относительно временных точек T2–T4).

Стоит отметить, что в группе ЛЖР- отмечалось улучшение сократимости в виде снижения абсолютного значения 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении относительно 3-х суток к 14-м и снижения значения ИНЛС ЛЖ к 7-м суткам, продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения (Таблица 3.13). Напротив, сократительная функция миокарда ЛЖ в группе ЛЖР+ была снижена, на что указывает достоверное снижение ФВ ЛЖ относительно 14-х суток к 6-месячному периоду наблюдения и увеличение абсолютного значения 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении относительно 7-х суток к 6-месячному периоду наблюдения (Таблица 3.11).

Также отмечено, что в группе ЛЖР+ скоростные характеристики ротации ЛЖ, как апикальной, так и базальной, к 14-м суткам были значимо хуже, чем в группе ЛЖР-. Однако, несмотря на это, как базальная ротация ЛЖ и ее систолическая скорость, так и систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ улучшаются в группе ЛЖР+ к 6-месячному периоду наблюдения (Таблица 3.11).

Таким образом, несмотря на наличие своевременной реперфузионной терапии и строгому следованию современным рекомендациям по ведению пациентов с ИМ, более, чем у трети пациентов с ИМ к 6-месячному периоду наблюдения отмечается развитие неблагоприятного ЛЖР. Отсутствие улучшения значения показателей 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении к 14-м суткам и ИНЛС ЛЖ к 7-м суткам является предиктором развития позднего

неблагоприятного ЛЖР. Сниженные значения систолических скоростей апикальной и базальной ротации ЛЖ к 14-м суткам были характерны для пациентов с развитием неблагоприятного ЛЖР.

3. 5. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, системного воспаления в госпитальные и отдаленные сроки инфаркта миокарда

Динамика уровня ММП, маркеров гемодинамического стресса и субклинического воспаления была оценена в подгруппе из 31 пациента, выбранных случайным образом из общей группы. Основные клиничко-анамнестические данные группы представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Клиничко–анамнестические данные исследуемой группы больных ОИМ (n=31)

Показатели	<i>M±SD, n, %</i>
Возраст (лет)	58,6±8,5
Факторы риска ИБС:	
мужской пол	24(77%)
курение	17(55%)
ожирение	13(42%)
АГ	24(77%)
СД 2 типа	7(23%)
дислипидемия	23(74%)
Предынфарктная стенокардия	17(54%)
1,	18(58%)
2-х	12(38%)
3–х сосудистое поражение КА	1(3%)
Тромболизис+ЧКВ	13(41%)
Первичное ЧКВ	12(39%)
Отсроченное ЧКВ	6(20%)
Время реперфузии, часы	5,1±3,2
Первые 3 часа	9(29%)
Полная реваскуляризация	16(72%)

Продолжение таблицы 3.14.

ОСН при поступлении:	
ФК по T.Killip – II	1(3%)
ФК по T.Killip – III	2(7%)

<i>Лечение в госпитальном периоде (к 14-м суткам)</i>	
АСК+клопидогрель	21(68%)
АСК+тикагрелор	10(32%)
иАПФ	14(45%)
БАБ	30(97%)
сартаны	1(3%)
антагонисты кальция	1(3%)
диуретики	3(5%)
статины	28(90%)
<i>Показатели эхокардиографии, 2D speckle tracking эхокардиографии</i>	
КДО ЛЖ, мл	101,2±26,2
ΔКДО ЛЖ (3 сутки–6 месяцев), %	9,4 -21–103
КСО ЛЖ, мл	48±14,4
Δ КСО ЛЖ (3 сутки–6 месяцев), %	9,7 -54–81
ФВ ЛЖ, %	52,7±9,4
Δ ФВ ЛЖ (3 сутки–6 месяцев), %	-1,7 -22–67
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, %	-10,7±3,5
Δ 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (3 сутки–6 месяцев), %	3,7 -22–54

Динамика всех исследуемых нами маркеров носила разнонаправленный характер. Данные отражены в таблице 3.15, 3.16, на Рисунках 3.5, 3.6.

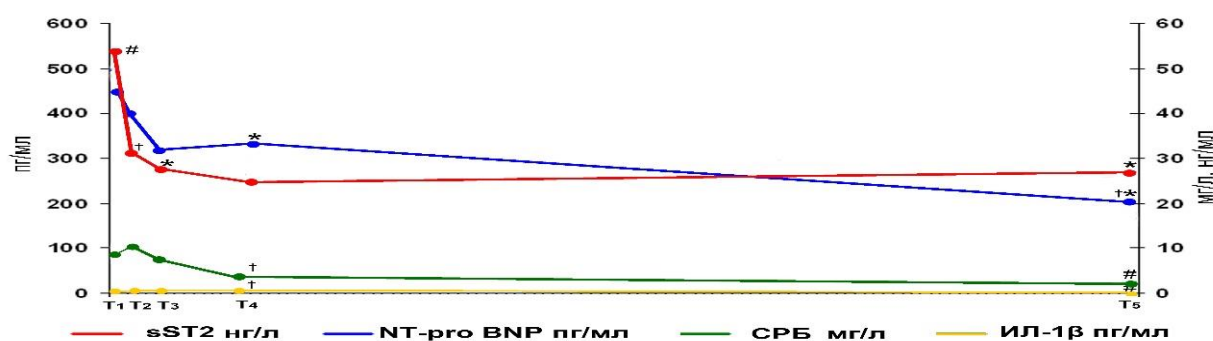


Рисунок 3.5 – Динамика сывороточных уровней маркеров субклинического воспаления и гемодинамического стресса в ранний и отдаленный период ИМ.

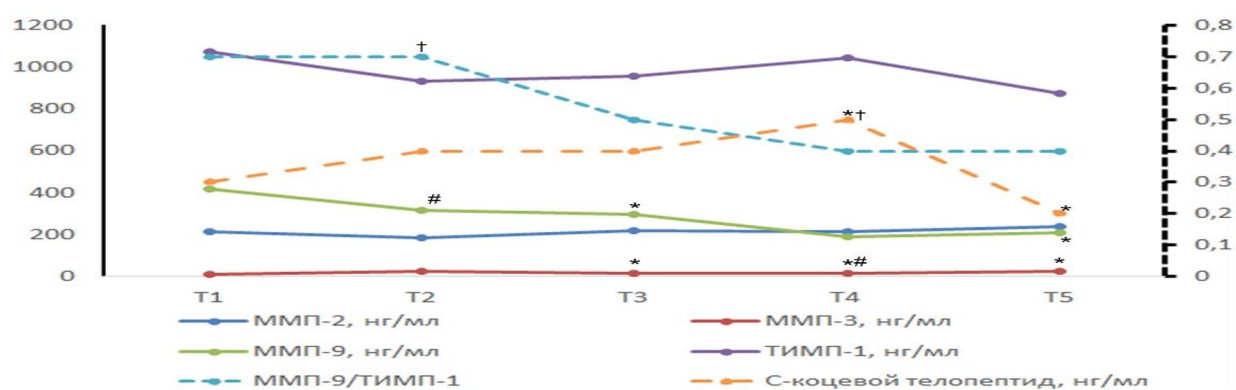


Рисунок 3.6 – Динамика сывороточных уровней маркеров деградации межклеточного матрикса в ранний и отдаленный период ИМ.

Таблица 3.15 – Динамика сывороточного уровня ММП, маркеров гемодинамического стресса и субклинического воспаления у пациентов с ОИМ в ранний и отдаленный период (n=31)

Маркер	T1	T2	T3	T4	T5
ММП-2, нг/мл	216,0 122–350	188,0 112–321	220,0 85–434	213,0 149–351	241,0 144–561
ММП-3, нг/мл	10,8# 2–61	23,7 12–53	17,2* 6,8–68	16,1 6,2–108,0	25,6#* 8,4–33,0
ММП-9, нг/мл	418,0* 83–2398	315,0† 58–2089	298,0 15–1948	192,0 6–2368	211,0† 17–2066
ТИМП-1, нг/мл	1075,4±424	931,7±217	959,7±330	1042,9±321,7	872,6±282,5
ММП-9/ТИМП-1	0,7 0,1–1,6	0,7* 0,1–2,4	0,5 0,01–1,6	0,4 0,01–2,4	0,4 0,01–1,9
С-концевой телопептид, нг/мл	0,34 0,1–1,9	0,42 0,1–0,8	0,41 0,1–1,1	0,49* 0,2–1,1	0,25#* 0,05–0,8
NT-proBNP, пг/мл	454,0 27–1227	472,0 32–802	316,0 34–1640	328,0 27–801	203,0* 27–536
sST2, нг/мл	53,0* 28–279	37,0#* 22–191	26,0 14–113	28,0* 19–51	27,0† 16–54
ИЛ-1β, пг/мл	1,06 0,03–2,1	1,02# 0,4–1,9	1,05 0,3–3,7	0,9 0,3–1,9	0,6 0,03–3,0
СРБ, мг/л	7,0 1,5–12,4	10,2#† 3,2–11,6	7,6 1,1–11,5	3,1* 1,0–8,0	2,6 0,1–7,7

Примечания: при нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm SD$, на второй строке минимальные и максимальные значения показателя. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50 процентиль), на второй – 5–95 процентиля. Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно временной точки T1, # – относительно временной точки T4, † – относительно временной точки T5.

Таблица 3.16 – Прирост показателей сывороточного уровня ММП, маркеров гемодинамического стресса и субклинического воспаления у пациентов с ОИМ в госпитальный и отдаленный период (n=31)

Маркер	$\Delta T1-T5$, %	$\Delta T1-T4$, %
ММП-2, нг/мл	16,1 -35–57	2,7 -4,3–64
ММП-3, нг/мл	59,0* -1,5–86	31,5* -27–67
ММП-9, нг/мл	-3,3* -707–62	-55,0 -36–69
ТИМП-1, нг/мл	-18,4±33,2	-13,5±43,8
С-концевой телопептид, нг/мл	-47* -195–37	-23* -77–51
NT-proBNP, пг/мл	-18,7* -185–67	-22,0 -105–760
sST2, нг/мл	-42,0* -155–5	-52,0* -197–18
ИЛ-1 β , пг/мл	-44,7 55–343	-4,9 95–364
СРБ, мг/л	-129 52–760	-35,7 80–376
Примечание: При нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm SD$. При ненормальном распределении на первой строке ячейки представлена медиана (50-й процентиль), на второй – 5–95-й процентиля, * – $p < 0,05$ – достоверность изменений.		

Ранжирование лабораторных показателей отражено в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Ранжирование лабораторных показателей ММП-2,-3,-9, ТИМП-1, С-концевой телопептид, ИЛ-1 β , СРБ, sST2, NT-proBNP (n=31)

Значения показателей	T1	T2	T3	T4	T5
ММП-2, нг/мл (референсные значения 139–356 нг/мл)					
Больше N	0	0	2	1	1
N	10	12	13	12	16
Меньше N	4	5	3	0**	0
Всего наблюдений (n)	14	17	18	13	17
ММП-3, нг/мл (референсные значения женщины:0–20 нг/мл мужчины:0–40 нг/мл)					
Больше N	0	1	1	1	1
N	17	7	20	15	19
Меньше N	0	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	17	8	21	16	20
ММП-9, нг/мл (референсные значения 169–705 нг/мл)					
Больше N	7*	9***	3	2	0
N	9	8	12	9	14
Меньше N	1	3	6	5	6
Всего наблюдений (n)	17	20	21	16	20
ТИМП-1 нг/мл (референсные значения 11–743 нг/мл)					
Больше N	12	15	13	12	12
N	4	3	6	3	5
Меньше N	0	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	16	18	19	15	17
С-концевой телопептид нг/мл (референсные значения мужчины 0,11–0,74, женщины 0,11–0,73 нг/мл)					
Больше N	3	3	3	0	1
N	13	14	16	15	13
Меньше N	0	1	0	0	3
Всего наблюдений (n)	16	18	19	15	17
ИЛ-1 β пг/мл (референсные значения мужчины, женщины 0–5 пг/мл)					
Больше N	0	0	0	0	0
N	16	19	20	15	19
Меньше N	0	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	16	19	20	15	19
СРБ мг/л (референсные значения мужчины, женщины 0,068–5,0 мг/л)					
Больше N	6	16	10	2	1

N	7	1	8	11	16
Меньше N	0	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	13	17	18	13	17
sST2 нг/мл (референсные значения мужчины, женщины 0–35 нг/мл)					
Больше N	21	15	10	1	4
N	7	14	21	24	25
Меньше N	0	0	0	0	0
Всего наблюдений(n)	28	29	31	25	29
NT-proBNP пг/мл (референсные значения мужчины, женщины 0–125 пг/мл)					
Больше N	11	13	15	12	13
N	5	5	4	5	6
Меньше N	0	0	0	0	0
Всего наблюдений (n)	17	18	19	17	19
Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно временной точки T1; ** – между временными точками T2 и T4.					

Таким образом, динамика исследуемых маркеров была разнонаправленной. Повышение уровня исследуемых маркеров относительно госпитального периода к 6-месячному периоду наблюдения отмечено лишь у ММП-3, отсутствие динамики отмечено у ММП-2. Остальные маркеры значимо снижались к 6-месячному периоду наблюдения, и лишь ИЛ-1 β снижался до 14-х суток. Стоит отметить, что кроме ММП-2 и ММП-3 все остальные изучаемые маркеры на 1-е сутки ИМ имели повышенные величины.

Несмотря на отсутствие значимой динамики уровня ММП-2 в период наблюдения, ее уровень был снижен на момент поступления у трети пациентов, однако уже к 14-м суткам его величина достигла референсных значений у всех наблюдаемых (Таблица 3.15). Уровень маркера ММП-3 был в пределах нормы у всех пациентов на момент поступления и лишь у 6% к 14-м суткам стал выше референсных значений, однако отмечено его значимое повышение к 7-м суткам, продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения. Величина маркера ММП-9 была повышена у 41% исследуемых на момент поступления, однако к 14-м суткам повышенные значения маркера отмечались у 12%. Отмечено значимое снижение маркера ММП-9 к 7-м суткам, продолжающееся до 6-месячного периода

наблюдения. Уровень ТИМП-1 не показал значимой динамики, однако показатель, отражающий распад коллагена, С-концевой телопептид снизился к 14-м суткам и продолжал снижаться до 6-месячного периода наблюдения.

При анализе динамики маркеров субклинического воспаления, выявлено, что повышенный на момент поступления у 46% пациентов уровень СРБ снижался, начиная с 3-х суток и до 6-месячного периода наблюдения (Таблица 3.15). Нормальная величина показателя была отмечена у 84% пациентов к 6-му месяцу от начала заболевания (Таблица 3.17). Показатель ИЛ-1 β снижался к 14-м суткам наблюдения ($p < 0,05$), однако в течение всего периода наблюдения его уровень оставался в пределах референсных значений (Таблица 3.15, Таблица 3.17).

Сывороточный уровень маркера sST2, повышенный на момент поступления в 75% случаев, значимо снижался с 1-х суток до 6-месячного периода наблюдения (Рисунок 3.7). Наиболее интенсивная динамика отмечена в первые 7 дней после начала заболевания, отмечено постепенное снижение с 1-х к 3-м суткам, и затем с 3-х к 7-м суткам (Рисунок 3.7).

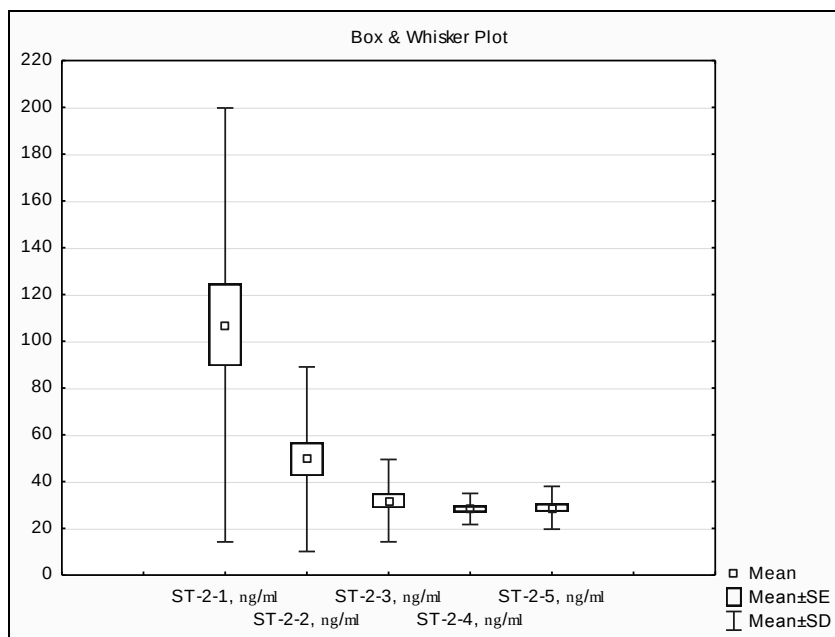


Рисунок 3.7 – Динамика сывороточного уровня sST2 с 1-х суток до 6-месячного периода наблюдения у пациентов с ОИМ (n=31). Примечание: 1 – 1-е

сутки, 2 – 3 сутки, 3 – 7-е сутки, 4 – 14-е сутки, 5 – через 6 месяцев от начала заболевания.

Уровень sST2 снизился в 2,5 раза с 1-х суток до 7-х (Таблица 3.15), однако с 7-х суток до 6-месячного периода наблюдения отмечено было его снижение лишь в 0,04 раза. Уровень sST2 >35 нг/мл отмечен у 68% пациентов при поступлении, к 7-м суткам количество этих пациентов составило 25%, к 6-месячному периоду наблюдения – 14%. Другой маркер гемодинамического стресса, NT-proBNP, показал другую динамику (Рисунок 3.8). Его величина напротив снижалась в 0,2 раза к 7-м суткам от начала заболевания, однако в 1,8 раз с 7-х суток к 6-месячному периоду наблюдения. Уровень NT-proBNP >125 пг/мл был у 64% пациентов на момент поступления в стационар, однако к 7-м суткам их число выросло до 76%, через 6 месяцев от начала заболевания оно составляло 65%.

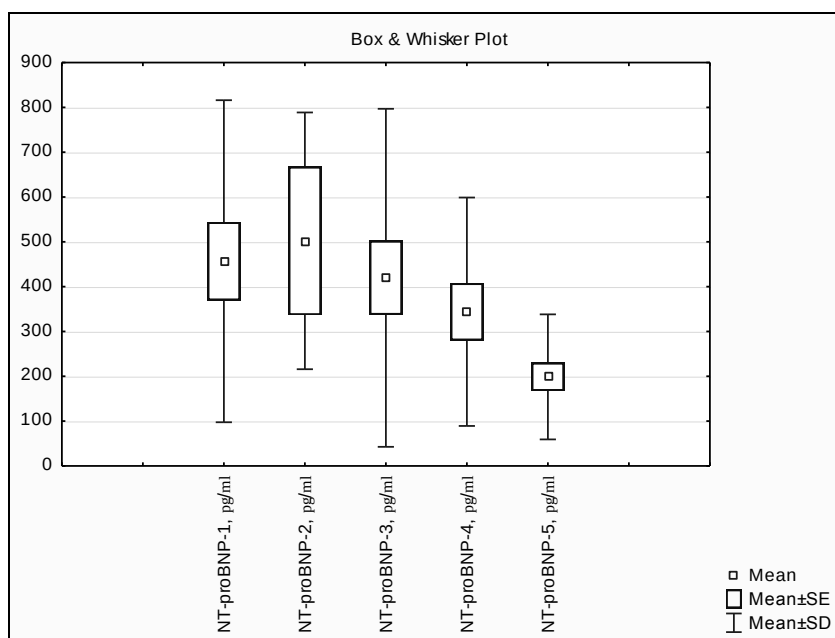


Рисунок 3.8 – Динамика сывороточного уровня NT-proBNP с 1-х суток до 6-месячного периода наблюдения у пациентов с ОИМ (n=31). Примечание: 1 – 1-е сутки, 2 – 3 сутки, 3 – 7-е сутки, 4 – 14-е сутки, 5 – через 6 месяцев от начала заболевания.

Таким образом, динамика маркеров развития неблагоприятного ЛЖР у пациентов с острым первичным передним ИМ носила разнонаправленный характер. Среди маркеров деградации межклеточного матрикса выявлено значимое снижение уровня ММП-9 и повышение уровня ММП-3 к 7-м суткам, продолжающиеся до 6-месячного периода наблюдения, уровень ММП-2 динамики не показал. Среди маркеров субклинического воспаления отмечено снижение СРБ и ИЛ-1 β , начинающееся с 3-х суток, и продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения для СРБ и до 14-х суток для ИЛ-1 β . Сывороточные уровни маркеров гемодинамического стресса sST2 и NT-proBNP значимо снижались к 6-месячному периоду наблюдения, однако сроки их интенсивного снижения были различны. Величина сывороточного уровня sST2 снизилась в 2,5 раза в течение первых 7 суток, сывороточный уровень NT-proBNP снизился в 2 раза с 7-х суток к 6-месячному периоду наблюдения.

3.5.1. Маркеры деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, субклинического воспаления и их связь между собой, с клинико-анамнестическими данными у пациентов с острым инфарктом миокарда

Основные взаимосвязи маркеров между собой представлены на рисунке 3.9.

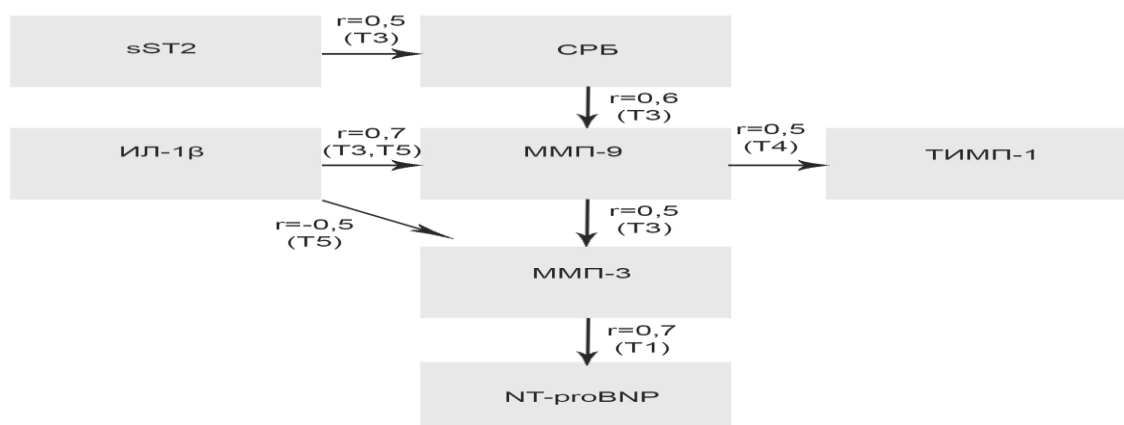


Рисунок 3.9. Взаимосвязи маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, системного воспаления и их связь между собой у пациентов с ОИМ (n=31).

При анализе взаимосвязей обнаружены связи маркеров sST2 и ММП-9 с маркером субклинического воспаления СРБ в ранний постинфарктный период (Рисунок 3.9). Также обнаружена связь между ММП-9 и ИЛ-1 β .

Также нами были проанализированы наличие взаимосвязей между всеми изучаемыми нами маркерами со стандартными маркерами некроза миокарда – тропонином I и КФК-МВ. Выявлена прямая связь величины sST2 с тропонином I ($r=0,46$) при поступлении, а также с величиной СРБ ($r=0,5$).

При последующем анализе взаимосвязей маркеров с клинико-анамнестическими данными значимые связи были выявлены между гиподинамией и сывороточными уровнями ММП-9, NT-proBNP ($r=0,5$), ММП-3 была связана с полом ($r=0,5$) и курением ($r=0,5$), сывороточный уровень маркера sST2 связан с наличием СД в анамнезе ($r=0,4$). отмечена корреляционная связь времени реперфузии и уровнем СРБ на 6-й месяц от начала заболевания ($r=0,9$).

Таким образом, обнаруженные нами взаимосвязи уровней маркеров sST2 и ММП-9 с маркером субклинического воспаления в ранний постинфарктный период подтверждает выраженное влияние интенсивности воспалительной реакции на величину этих маркеров. Единственная обнаруженная связь величины sST2 при поступлении со стандартным маркером некроза миокарда тропонином I ($r=0,46$) может указывать на высокую ценность определения sST2 в ранний постинфарктный период в прогностических целях.

3.5.2. Маркеры деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, субклинического воспаления и их связь с развитием раннего и позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда

Взаимосвязь маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, системного воспаления с параметрами трансторакальной эхокардиографии отражена на Рисунке 3.10.

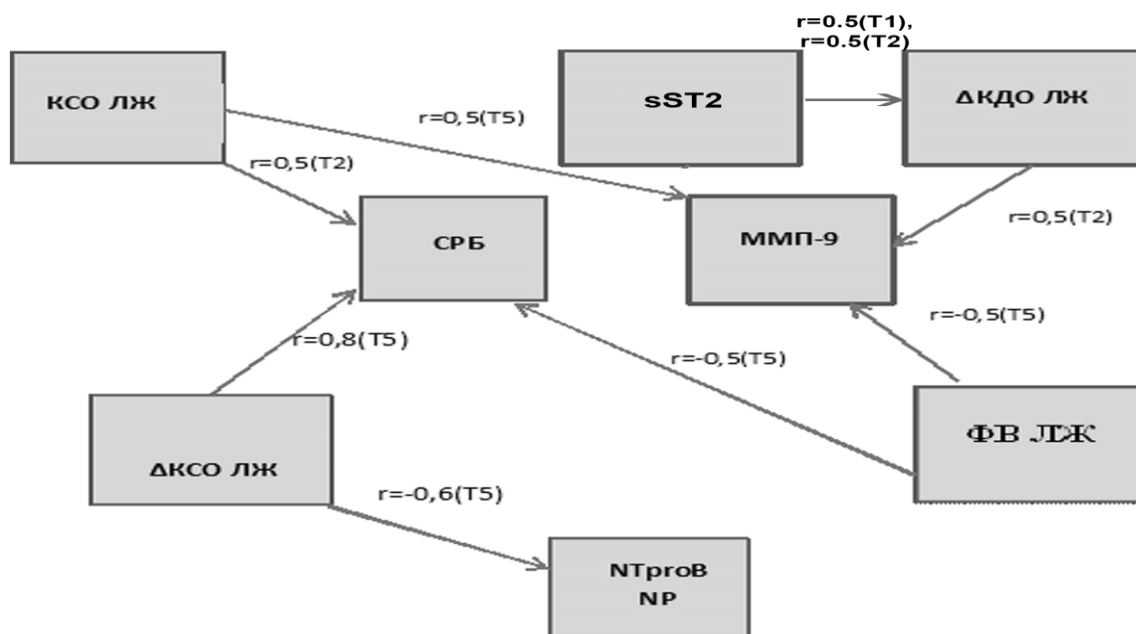


Рисунок 3.10 Взаимосвязь маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, системного воспаления с параметрами стандартной эхокардиографии у пациентов с острым ИМ (n=31).

С параметрами ультразвуковой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии связаны маркеры NT-proBNP, ИЛ-1 β , ММП-9. С величиной 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении связаны прямой связью величина NT-proBNP на 7-е сутки ($r=0,6$) и ММП-9 на 3-и сутки от начала заболевания ($r=0,4$) и обратной – ММП-3 ($r=-0,6$) на 3-и сутки от начала заболевания. Апикальная ротация и скручивание ЛЖ были связаны только с величиной ИЛ-1 β на 14-е сутки ($r=0,4$).

После чего мы проанализировали связь величин маркеров с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР. Величина сывороточного уровня sST2 на 1-е ($r=0,5$) и 3-и сутки ($r=0,4$) была связана с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР. Также отмечено наличие взаимосвязей между уровнем маркеров CPБ ($r=0,8$) и NT-proBNP ($r=0,6$) и дельтой КСО ЛЖ, а также между КДО ЛЖ и уровнем ММП-9 к 6-месячному периоду наблюдения ($r=0,5$) (Рисунок 3.8) .

Далее мы проанализировали динамику маркеров в группах ЛЖР+ и ЛЖР- в зависимости от развития у пациентов неблагоприятного ЛЖР к 6- месячному периоду наблюдения. Результаты представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18. – Динамика маркеров NT-proBNP, sST2, СРБ, ИЛ-1 β , ММП-2,-3,-9 у пациентов с ОИМ в зависимости от развития позднего неблагоприятного ЛЖР (n=31)

Показатель	T1	T2	T3	T4	T5
NT-proBNP, пг/мл, ЛЖР+	218 (27;577)	472 (232;802)	397 (34;898)	329 (80;726)	222 (27;439)
NT-proBNP, пг/мл, ЛЖР-	556†# (90;898)	470 (232;802)	291# (105;1630)	328† (60;801)	128 (32;294)
sST2, нг/мл, ЛЖР+	88†# μ (32;279)	37†# (22;134)	28 (20;44)	29 (21;51)	27 (20;54)
sST2, нг/мл, ЛЖР-	51†#* (28;262)	37†# (19;191)	26 (13;113)	26 (20;40)	27 (16;53)
СРБ, мг/л, ЛЖР+	6 (2;10)	10† (3;12)	9† (3;12)	6 в° (1;8)	3 (1;8)
СРБ, мг/л, ЛЖР-	6 (1;12)	10†# (8;11)	6†# (1;11)	3* (1;8)	2 в (0,1;8)
ИЛ-1 β , пг/мл, ЛЖР+	1,3 (0,8;2,1)	1,1 (0,5;1,6)	1,1 (1,8;0,3)	1,1 (0,3;1,9)	0,9 (0,4;2,7)
ИЛ-1 β , пг/мл, ЛЖР-	1,1† (0,05;1,8)	1,2† (0,4;1,8)	1,5† (0,4;3,7)	1,1 (0,5;1,9)	0,8 (0,04;3,0)
ММП-2, нг/мл, ЛЖР+	229 (52;206)	185† (31;93)	229 (46;141)	190† (36;123)	246 (36;124)
ММП-2, нг/мл, ЛЖР-	210 (58;179)	203 (53;150)	204 (74;196)	236** (45;179)	235 (82;219)
ММП-3, нг/мл, ЛЖР+	13# (12;42)	16 (13;36)	21 (13;38)	17 (21;66)	30 (4;13)
ММП-3, нг/мл, ЛЖР-	8† (6;17)	14 (8;18)	13 (5;14)	14 (5;16)	20 (7;21)
ММП-9, нг/мл, ЛЖР+	388 (264;2398)	413† (66;1752)	340† (34;879)	275μ (30;876)	314 (38;400)
ММП-9, нг/мл, ЛЖР-	447* (84;1819)	271 (58;2022)	194 (8;1948)	150 (6;2838)	176 (17;2066)

Примечание: на первой строке ячейки представлена медиана (50 процентиль), на второй – 5–95 процентиля. †– p < 0,05 – достоверность различий относительно точки T5, #– относительно T4, * – относительно T3, μ– относительно T2, ** – достоверность различий между группами.

Также мы проанализировали группу с развитием раннего ЛЖР и обнаружили, что в этой группе (лжр+) отмечено наличие связи между величинами

sST2 и СРБ и развитием раннего ЛЖР. Была выявлена связь между сывороточным уровнем sST2 и ранним ЛЖР в 1-е, 3-и, 7-е сутки ($r=0,8$; $r=0,6$, $r=0,9$ соответственно), СРБ на 7-е и 14-е сутки ($r=0,6$, $r=0,8$) ИМ.

После чего мы разделили выборку относительно величин референсных значений NT-proBNP и sST2 на момент поступления. В зависимости от величины показателя sST2 при поступлении было выделено 2 группы: с величиной sST2 >35 нг/мл ($n=24$) и sST2 ≤ 35 нг/мл ($n=7$). Также мы поделили группы согласно уровню NT-proBNP при поступлении >125 пг/мл ($n=25$) и <125 пг/мл ($n=6$). Данные группы не отличались по клинко-anamnestическим данным. Однако, в группе с величиной NT-proBNP >125 пг/мл при поступлении была выявлена связь между развитием неблагоприятного ЛЖР и величиной показателя NT-proBNP на 7-е сутки от начала заболевания ($r=0,69$).

По данным логистической регрессии выявлено, что высокая концентрация сывороточного маркера sST2 на 7-е сутки связана с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР с наибольшей чувствительностью (92%) и специфичностью (70%) по сравнению с другими изученными маркерами (95% доверительный интервал, 0,5–0,9; площадь под кривой [AUC]=0,8; $p=0,002$, Рисунок 3.11).

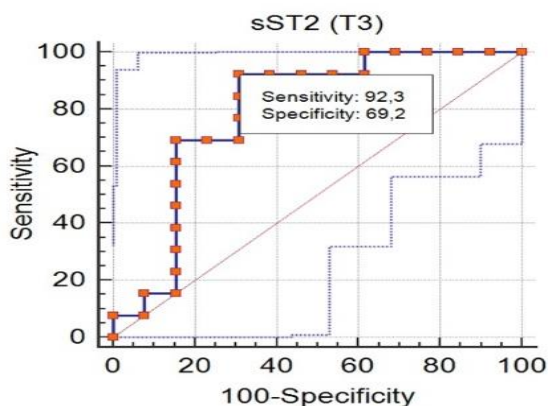


Рисунок 3.11 – Кривая ROC для sST2 на 7-е сутки ИМ и развития неблагоприятного ЛЖР

Величина показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцененная в эти же сроки ИМ, была связана с развитием

неблагоприятного ЛЖР с чувствительностью 86% и специфичностью 40% (отношение шансов 3,7; доверительный интервал, 0,06–0,7; площадь под кривой=0,54; $p=0,06$). Для множественной регрессионной модели были взяты в учет время параметры, показавшие в условиях линейной регрессии наличие связи с развитием неблагоприятного ЛЖР, такие как время реперфузии, полная реваскуляризация миокарда, ФВ ЛЖ, sST2, NT-proBNP, СРБ. Было выявлено наличие взаимосвязи развития неблагоприятного ЛЖР к 6- месячному периоду наблюдения с наличием полной реваскуляризации миокарда ($\beta=-0,4$, $p=0,01$) и с уровнем sST2 ($\beta=-0,3$, $p=0,03$) на момент поступления в стационар.

Таким образом, Таким образом, выявлена разнонаправленная динамика маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза. Среди маркеров деградации межклеточного матрикса отмечено снижение повышенного сывороточного уровня ММП-9 к 7-м суткам ИМ, продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения, и обратная динамика для ММП-3 в эти же сроки. Маркеры субклинического воспаления снижались в разные сроки: ИЛ-1 β снижался к 14-м суткам, в то время как СРБ продолжал снижаться до 6-месячного периода наблюдения. Повышенные на момент поступления сывороточные уровни маркеров гемодинамического стресса снижались соответственно, sST к 7-м суткам ИМ, NT-proBNP к 6-месячному периоду наблюдения. С развитием позднего неблагоприятного ЛЖР связаны повышенные значения сывороточного уровня sST2 к 7-м суткам ИМ.

3.8. Влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на клиническое течение инфаркта миокарда и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

После деления пациентов на группы относительно приема доксициклина, обнаружено, что по клинико-anamnestическим данным группы сопоставимы (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Клиническо-анамнестические данные больных ОИМ в зависимости от назначения доксициклина (n=21)

<i>Показатели</i>	<i>докси+ (n=11) M±SD, %, n</i>	<i>докси- (n=10) M±SD, %, n</i>
<i>При поступлении</i>		
Возраст, годы	58,8±7,4	61,4±7,8
Мужской пол	10(91%)	7(70%)
Курение	6(55%)	6(60%)
Ожирение	4(36%)	4(40%)
АГ	8(72%)	8(80%)
Дислипидемия	8(72%)	7(70%)
СД, 2 тип	3(28%)	4(40%)
Предынфарктная стенокардия	4(37%)	3(30%)
Коронарный стаж больного, мес	29±51	35,5±22
ЧСС (3 сутки), уд/мин	90±22	74±12
ЧСС (через 6 месяцев), уд/мин	71±8,2	62,7±15,5*
ИСКА (ПНА/ДА)	11(100%)	10(100%)
1-/2-/3-х сосудистое поражение КА	8(72%)/3(28%)/0(0%)	9(90%)/1(10%)/0(0%)
Тромболизис+ЧКВ	9(81%)	5(50%)
Время реперфузии, часы	5,3±4,6	4,8±2,25

Продолжение таблицы 3.19.

Время реперфузии – первые 3 часов	5(44%)	3(30%)
Время реперфузии – 3–6 часов	3(28%)	4(40%)
Время реперфузии – после 6 часов	3(28%)	3(30%)
Полная реваскуляризация	7(63%)	9(90%)
ОСН при поступлении	11(100%)	10(100%)
<i>Частота наступления неблагоприятных ССС через 6 месяцев</i>		
Смерть	0	0
Острый ИМ (рецидив)	0	1(10%)

ХСН $\geq$ I ФК	2(19%)	5(50%)
Стенокардия напряжения $\geq$ I ФК	6(54%)	4(40%)
Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.		

Выявлено, что при дополнительном назначении доксициклина (докси+) сывороточный уровень ММП-3 повышается относительно 1-х к 7-м суткам, и продолжает свой рост до 6-месячного периода наблюдения. На ряду с тем у этой же группы пациентов выявлено значимое снижение С-концевого телопептида с 1-х суток к 6-месячному периоду наблюдения, а также сывороточного уровня маркера субклинического воспаления СРБ с 7-х к 14-м суткам (Таблица 3.20, Рисунок 3.12а).

В группе с назначением стандартной терапии ИМ (докси-) отмечено повышение сывороточного уровня ММП-2 с 7-х суток к 6-месячному периоду наблюдения, значимое снижение сывороточных уровней ММП-9 и СРБ с 1-х суток к 6-месячному периоду наблюдения. Стоит отметить, что в этой группе соотношение ММП-9/ТИМП-1 намного ниже на 3 и 7-е сутки, чем в группе с применением доксициклина (Рисунок 3.12б).

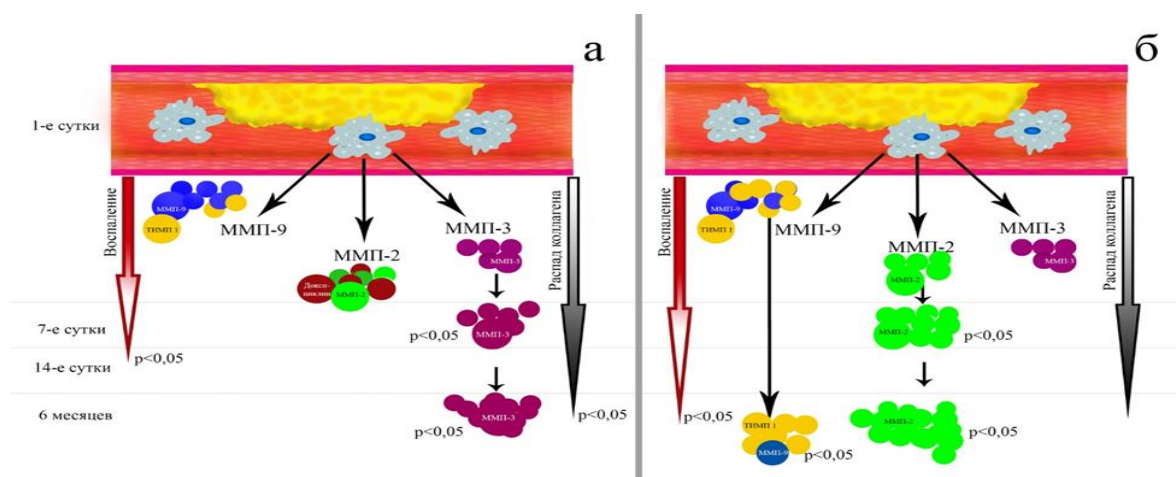


Рисунок 3.12а – Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса и субклинического воспаления при дополнительном назначении доксициклина (n=11).

Рисунок 3.12б – Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса и субклинического воспаления на фоне стандартной терапии ИМ (n=10).

Таблица 3.20 – Динамика ММП-2,-3,-9, ТИМП-1, С-концевого телопептида, СРБ, ИЛ-1 β в зависимости от приема доксициклина в ранний и отдаленный периоды ИМ (n=21)

Маркер	T1		T2		T3		T4		T5	
	докси+	докси-	докси+	докси-	докси+	докси-	докси+	докси-	докси+	докси-
ММП-2 (нг/мл)	223 $\pm$ 92	229 $\pm$ 78	168 $\pm$ 48	223 $\pm$ 72	230 $\pm$ 87	216 $\pm$ 101	232 $\pm$ 83	235 $\pm$ 52	242 $\pm$ 57	301 $\pm$ 143*
ММП-3 (нг/мл)	11 $\pm$ 4* [#]	18 $\pm$ 21	10 $\pm$ 3	18 $\pm$ 19	22 $\pm$ 11	18 $\pm$ 19	16 $\pm$ 5	28 $\pm$ 33	23 $\pm$ 8	24 $\pm$ 10
ММП-9 (нг/мл)	1075 $\pm$ 814	716 $\pm$ 727 [#]	989 $\pm$ 731	510 $\pm$ 473	738 $\pm$ 603	317 $\pm$ 309	768 $\pm$ 783	171 $\pm$ 113	513 $\pm$ 563	186 $\pm$ 133
ТИМП-1 (нг/мл)	1231 $\pm$ 387	876 $\pm$ 411	1026 $\pm$ 218	817 $\pm$ 170	1044 $\pm$ 343	827 $\pm$ 305	1046 $\pm$ 316	978 $\pm$ 344	878 $\pm$ 265	752 $\pm$ 152
ММП-9/ТИМП-1	0,9 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,9	0,2 $\pm$ 0,1**	0,8 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,2**	0,7 $\pm$ 0,8	0,1 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,2
ИЛ-1 β (пг/мл)	1,2 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,9	0,9 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 1,1
СРБ (мг/л)	6 $\pm$ 4	9 $\pm$ 2 [#]	10 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	8 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3	4 $\pm$ 3*	5 $\pm$ 3	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 3
С-концевой телопептид (нг/мл)	0,6 $\pm$ 0,6 [#]	0,4 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2 [#]	0,5 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,1,*	0,4 $\pm$ 0,3

Примечание: *-p<0,05 - достоверность различий относительно точки T3, #-относительно точки T5; *- p<0,05 – между соответствующими группами. Докси+ – группа с дополнительным назначением доксициклина, Докси- – группа без дополнительного назначения доксициклина.

При сравнении данных ультразвукового исследования сердца в группах с/без назначения доксициклина (Таблица 3.21), отмечено, что КДО ЛЖ в группе докси+ был значимо больше во временной точке Т5, а КСО ЛЖ в точке Т3–Т5. Однако Δ КДО ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения в группах в ранний и отдаленный период значимо не различались: $37,9 \pm 25,9\%$ (у 50% отмечено увеличение КДО ЛЖ относительно временной точки Т1 к Т5 более, чем на 20%) в группе докси+ против $24 \pm 13,4\%$ (у 43%); $26 \pm 12,6\%$ (у 33%) против $16 \pm 6,5\%$ (у 29%) к 14-м суткам. Величины КСО ЛЖ также были сопоставимы, в группе докси+ $38 \pm 26\%$ (у 50%) против $40 \pm 33\%$ (57%) в группе докси-. Среди показателей, отражающих сократимость ЛЖ, отмечена значимо большая ФВ ЛЖ во временных точках Т2 и Т5 в группе докси-, меньшая величина ИНЛС ЛЖ отмечена в этой группе в те же временные промежутки, а также во временной точке Т1. Новый показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении был значимо ниже, а соответственно лучше, в течение всего периода наблюдения в группе докси-. ФВ ЛЖ увеличилась в этой группе к временной точке Т3, показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении также улучшился к временной точке Т4. Ротационные показатели в группе докси- были также лучше. Базальная ротация ЛЖ во временных точках Т2 и Т5 была значимо меньше, а соответственно лучше. Напротив, апикальная ротация ЛЖ была значимо выше во временных точках Т4 и Т5, что также указывает на то, что ротационные характеристики в этой группе были лучше.

Таблица 3.21 – Динамика показателей стандартной эхокардиографии с режимом 2D speckle tracking в зависимости от назначения доксициклина у пациентов с ОИМ (n=21)

Показатели	Т2		Т3		Т4		Т5	
	докси+ (n=11)	докси- (n=10)	докси+ (n=11)	докси- (n=10)	докси+ (n=11)	докси- (n=10)	докси+ (n=11)	докси- (n = 10)
КДО ЛЖ, мл	111,4±32	97,1±21,3	118,6±23	105,8±27,0	127,0±35	108,1±25	131,4±24,6	106,8±21,8 ^μ
КСО ЛЖ, мл	52,6±11,4	45,8±19,4	60,9±14,8	45,0±17,7 ^μ	61,4±16,9	43,9±15,1 ^μ	67,0±16,5 [#]	46,0±13 ^μ
ФВ ЛЖ, %	51,5±5,8	53,8±12,3	48,5±9,2	58,4±10,4 ^{μ*}	51,2±8,3	59,8±9,9	48,1±7,2	57,3±8 ^μ
ИНЛС, баллы	1,7±0,3	1,3±0,4 ^μ	1,6±0,2	1,4±1,3 ^μ	1,5±0,2	1,3±0,3	1,6±0,3	1,3±0,2 ^μ
2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, %	-8,9±1,7	-12,8±3,1 ^μ	-9,7±1,9	-13,8±3,9 ^μ	-9,4±1,4	-14±3,9 ^{μ*}	-9,9±1,7	-12,9±3,4 ^μ
Базальная ротация ЛЖ, °	-7,8±2,8	-4,3±2,7 ^μ	-6,6±3,1	-4,1±4,4	-5,6±2,5	-4±3,1	-8,1±4,2	-3,5±3,9 ^μ
Апикальная ротация ЛЖ, °	7,6±4,1	8,5±4,3	7,3±2,6	9,3±3,4	6,1±3,2	10,3±3,9 ^μ	1,4±5,7	10,4±4,4 ^{μ*#}
Скручивание ЛЖ, °	23,1±23,7	11,9±5,9	13,3±3,4	12,3±4,9	10,3±4,9	12,9±4,5	10,8±6,1	13,5±3,5

Примечание: * достоверность различий относительно временной точки Т1 (p<0,05), #– относительно временной точки Т3, μ– достоверность различий между группами ЛЖР+ и ЛЖР- в соответствующие сутки.

Таким образом, назначение адъювантного курса терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним ИМспСТ снижает активность воспалительной реакции за счет снижения уровня СРБ с 3-х к 14-м суткам ИМ, а также деградацию коллагена I за счет снижения уровня С-концевого телопептида с 1-х суток ИМ к 6-месячному периоду наблюдения. Назначение доксициклина способствует повышению сывороточного уровня ММП-3 с 1-х суток ИМ к 7-м, однако динамика сывороточных уровней ММП-2 и -9 в этой группе отсутствует. Дополнительное назначение доксициклина к стандартной терапии ИМ не было ассоциировано с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Избранные нами критерии включения объектов в исследование позволили детально изучить группу пациентов с ОИМспСТ с наибольшим риском развития неблагоприятного ЛЖР, ассоциированного с неблагоприятными исходами [52, 209]. Выраженность постинфарктного ЛЖР – фактор, определяющий степень дисфункции миокарда и прогноз выживаемости пациентов [34]. На выраженность ЛЖР влияет несколько аспектов, таких как: размер инфаркта [159, 166, 181], локализация его в передней стенке [119], степень проходимости ИСКА [159] и время ее реперфузии [21]. Все вышеперечисленные аспекты, как раз и были нами учтены при планировании исследования. С другой стороны, повышенный интерес к данной выборке обусловлен и тем, что это пациенты, с впервые возникшим ИМ, в возрасте до 75 лет, без тяжелой сопутствующей патологии, реперфузия миокарда которых была произведена в течение первых суток, а также получающие всю современную стандартную терапию ведения пациентов с ИМ [38], а значит риск развития постинфарктных осложнений вероятно должен быть сведен к минимуму у данной категории больных.

Несмотря на то, что динамика конкретных параметров стандартной эхокардиографии, а именно КДО и/или КСО ЛЖ используется в качестве оценки развития неблагоприятного ЛЖР, исследователи пользуются своим личным предпочтением в выборе процента прироста этих показателей в их конкретном исследовании, а также в определении временной конечной точки анализа данных параметров. Так, D'Andrea [198], Zaliaduonyte-Peksiene [72] именовали увеличение КДО ЛЖ на 15% через 6 месяцев от начала ИМ развитием неблагоприятного ЛЖР, Hyun-Min Na [82] принимали в учет прирост КДО ЛЖ на 20%, Bochenek [222], Joysse [49] учитывали прирост КДО ЛЖ через 3 месяца, Lacalzada [116] через 6 месяцев и через 3 года, Hung [128] брал в расчет увеличение КСО ЛЖ на 15% и более через 20 месяцев, Liszka учитывали увеличение КДО и/или КСО ЛЖ на 20% от исходного через 3 месяца [215]. Мы использовали в качестве критерия развития неблагоприятного ЛЖР увеличение КДО и/или КСО на 20% и более через 6 месяцев от начала заболевания. Также

стоит отметить, что мы анализировали развитие неблагоприятного ЛЖР и в ранние сроки после ИМ (первые 14 суток после начала заболевания). Интересным кажется то, что 2/3 пациентов с развитием раннего ЛЖР перешли в выборку пациентов с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР, что указывает на актуальность поиска максимально быстрого и агрессивного предотвращения развития данного осложнения в ранние сроки после ИМ. Количество пациентов с развитием неблагоприятного ЛЖР к 6-му месяцу наблюдения после ИМ в нашей выборке составляло 41%, что было сопоставимо с данными других исследователей. Так в исследовании D'Andrea выявлено 47% пациентов с развитием неблагоприятного ЛЖР [198], Hyun-Min Na [82] – 25%, Bochenek – 42% [222], Zaliaduonyte-Peksiene – 34% [72], Lacalzada [116] – 39%, Liszka – 27% [215], Mele [143] – 24%. Интересно, что у 65% из них отмечалось развитие СН ФК $\geq$ I по NYHA к 6-месячному периоду наблюдения.

Существует большое количество работ, отметивших высокую прогностическую ценность определения величины конкретных параметров систолической функции ЛЖ с помощью трансторакальной эхокардиографии, а именно ФВ, ИНЛС ЛЖ [49, 168] в развитии неблагоприятного ЛЖР у пациентов после ИМ, оценке величины его объема. В нашем исследовании обнаружена отсроченная динамика показателя ФВ ЛЖ с 14-х суток к 6-месячному периоду наблюдения, выраженная в ее снижении, как в общей выборке, так и в группе с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР. Эта динамика наряду с подобной динамикой КСО и КДО ЛЖ, выраженной, однако, в их увеличении, отражает закономерное ухудшение систолической функции ЛЖ, как следствие перенесенного трансмурального ИМ. Однако прогностическая ценность оценки, как ФВ ЛЖ, так и ИНЛС ЛЖ в ранние сроки ИМ в отношении развития позднего неблагоприятного ЛЖР нами не была выявлена.

Показатель ИНЛС ЛЖ, отражающий его сократительную активность, напротив показал положительную динамику, но только в группе с развитием неблагоприятного ЛЖР в отдаленные сроки ИМ. Он улучшился уже к 7-м суткам после ИМ и продолжал улучшаться до 6-месячного периода наблюдения. На ряду

с тем показатели насосной функции в общей выборке, улучшившись уже к 7-м суткам, продолжали увеличиваться и к 6-месячному периоду, вероятно благодаря перераспределению нагрузки на оставшийся жизнеспособный миокард, чем также была обусловлена и определенная динамика показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, подробно проанализированная ниже [104, 110, 198]. Известно, что анализ ИНЛС ЛЖ может давать ложные показатели в связи с возможным эффектом «подтягивания» участка рубцового миокарда вслед за соседними жизнеспособными сегментами миокарда [3]. Также стоит учитывать тот факт, что анализ ИНЛС ЛЖ крайне субъективен и требует наличия большого опыта от исследователя, анализирующего изображение, также как и оценка ФВ ЛЖ [97]. В связи с вышеописанными недостатками анализа маркеров стандартной эхокардиографии, поиск нового ультразвукового маркера развития неблагоприятного ЛЖР продолжается. Универсальный, оптимальный маркер должен обладать рядом качеств: не должен быть «угол-зависимым», должен быть чувствительным к ранней дисфункции ЛЖ после ИМ, быть способным оценить региональную и глобальную функцию ЛЖ, как систолическую, так и диастолическую, обладать хорошей воспроизводимостью и простотой в использовании. Безусловно, трансторакальная эхокардиография, активно используемая в рутинной практике любого кардиологического стационара, является надежным, недорогим, быстро анализируемым методом оценки, как глобальной функции сердца, так и ее региональной сократимости [92]. Однако, несмотря на все вышеперечисленные достоинства данной технологии, имеется ряд ограничений в ее применении, таких как субъективизм оценки показателей, требование к наличию большого опыта у исследователя в визуальной оценке региональной сократимости [198]. В связи с чем, поиск новой технологии, позволяющей объективно оценить, как систолическую, так и диастолическую функцию сердца, привел к открытию в 2004 году новой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии. Основные ее преимущества: высокая внутри- и межоператорская воспроизводимость, простота использования, способность оценивать систолическую функцию количественно в полуавтоматическом

режиме, отсутствие зависимости показателей от угла сканирования, не требует высокой частоты кадров, не зависит от эффекта подтягивания, в связи с чем лишает возможности ложно оценивать деформацию рубцового миокарда, подтягивающегося вслед за активно сокращающимися участками живого миокарда, расположенного по соседству [3, 49, 198, 201, 217]. Безусловно, данная технология не лишена недостатков, к числу которых относятся необходимость наличия оптимальной частоты кадров 50–70 в секунду, что безусловно может вносить помехи в оценку показателей при наличии тахикардии у пациента, усреднение рассчитываемых для каждого сегмента миокарда параметров, зависимость значений показателей от используемого ПО, необходимость точного определения границ миокарда [69, 177]. Оценивая смещение уникальной картины совокупности пятен серой шкалы от кадра к кадру в течение всего сердечного цикла, происходящее вслед за движением миокарда, исследователю предоставляется возможность изучить деформацию в трех пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном [69, 91]. Смещение этой уникальной картины пятен, происходящее вслед за движениями миокарда, и является проявлением деформации миокарда, происходящей с той или иной скоростью. Кроме того, становится возможным изучение и оценка ротации, как верхушки, так и основания сердца, их скоростей, а также скручивания и раскручивания ЛЖ в целом. Стоит отметить, что оценка сложной биомеханики сердца доступна и с помощью другого исследовательского инструмента – МРТ [61]. Однако его широкое применение остается ограниченным в клинической практике в виду низкой оснащенности данным оборудованием стационаром, невозможности использования оборудования «у постели больного», длительного время анализа, наличия требования к дыханию во время обследования. Ряд исследователей сравнили результаты нового метода 2D speckle tracking эхокардиографии и МРТ сердца. Обнаружена прямая связь между величиной ФВ ЛЖ, 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцененной как при помощи МРТ, так и технологии 2D speckle tracking эхокардиографии [91]. Gjesdal проанализировал данные 40 пациентов с ИМспST и выявил, что 2D

глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, оцененная в среднем через 8 месяцев после ИМ, тесно связана с размером ИМ, определенным при помощи МРТ сердца [151]. Carasso S. определил наличие связи между 2D глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и ИНЛС ЛЖ, оцененной с помощью трансторакальной эхокардиографии, а также величиной ишемии, определенной с помощью по МРТ, как до, так и сразу после реваскуляризации миокарда у 20 пациентов с ИМ на 3–5 сутки от начала заболевания [115]. В связи с чем, оценка 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении с помощью технологии 2D speckle tracking эхокардиографии сопоставима с данными, полученными с помощью метода МРТ.

Также стоит отметить, что и технология 2D speckle tracking эхокардиографии не стоит на месте, постоянно совершенствуются как ПО, так и возможности технологии. В 2017 году вышла в свет статья, в которой проведен мета-анализ 11 исследований, проведенных с 2007 по 2016 год, анализирующая диагностическую ценность определения величины 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцененной при помощи МРТ, 2D и 3D speckle tracking эхокардиографии, в оценке размера ИМ. Наибольшей прогностической ценностью обладал данный показатель, оцененный с помощью технологии 2D speckle tracking эхокардиографии [208]. Также новые данные были получены в 2017 году (Mele), согласно которым сумма сегментов с величиной 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении $<-15\%$ коррелирует с величиной ИМ по МРТ через 6 месяцев от начала заболевания [143].

В настоящее время для рутинной клинической практики рекомендован к использованию только один показатель методики 2D speckle tracking эхокардиографии – 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, определены границы его нормативных значений [69]. В 2015 году оценка данного параметра впервые была включена в рекомендации по количественной оценке камер сердца наряду с оценкой общеизвестных показателей трансторакальной эхокардиографии [69, 177]. Остальные показатели технологии пока используются лишь в качестве исследовательского инструмента [69]. Нормальные значения 2D

глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении варьируют от -16 до -19% [69, 177]. Деформация в общем понимании представляет собой изменение объекта по отношению к его начальной форме. И стоит отметить, что при удлинении объекта деформация считается положительной величиной, однако при укорочении от основания к верхушке ЛЖ [199], которое как раз и отмечается в систолу, она отрицательна. Стоит отметить, что в нашей группе у 67% пациентов величина показателя была по абсолютному значению выше, чем референсные значения, а соответственно сама деформация была снижена к 3-м суткам ИМ, разброс величины показателя колебался в пределах от -6,6 до -17,8%. Однако уже к 7-м суткам ИМ величина показателя становилась более отрицательной от -6,9 до -18,4%, что в свою очередь указывало на улучшение показателя. Исходя из существующих знаний о сложной биомеханике сердца известно, что субэндокардиальный слой, наиболее подверженный раннему влиянию ишемии и повышенного внутрижелудочкового давления представлен продольными волокнами, деформацию которых характеризует 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении [3, 47, 195]. В то время как срединные и эпикардиальные участки миокарда могут быть еще не затронуты происходящим патологическим процессом на начальных этапах ИМ. Значимая динамика показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в ранний постинфарктный период – до 14-х суток выявлена, как в общей группе, так и в подгруппах без развития раннего и позднего неблагоприятного ЛЖР. Отмечено улучшение показателя в виде снижения его абсолютной величины. Улучшение показателя вероятно обусловлено восстановлением функции оглушенного миокарда, а отсутствие поздней динамики – временными рамками восстановления жизнеспособного миокарда [110, 198]. Ранее при помощи стресс-эхокардиографии с добутамином уже было показано, что величина показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении может отражать количество оставшегося жизнеспособного миокарда [151]. Данное утверждение соответствует полученным нами результатам относительно динамики данного показателя. На данный момент уже известно, что чувствительность анализа 2D глобальной

деформации ЛЖ в продольном направлении при проведении стресс-эхокардиографии сопоставима с чувствительностью однофотонной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии для выявления жизнеспособности миокарда, а специфичность и точность даже выше [48]. Стоит отметить также, что в группе без развития позднего неблагоприятного ЛЖР, как в ранний, так и в отдаленный срок ИМ, восстановление жизнеспособного миокарда отражено в наличии положительной динамики показателя стандартной эхокардиографии – снижение ИНЛС ЛЖ у этой же группы отмечалось уже к 7-м суткам ИМ. Интересно, что подгруппа с развитием раннего неблагоприятного ЛЖР отличалась большим временным промежутком от момента открытия ИСКА, чем группа без развития данного состояния. Ранее уже было показано, что величина показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцененная сразу после проведения реперфузионной терапии, обладает высокой прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятного ЛЖР, декомпенсации ХСН, смертности [167]. Это указывает на способность оценки ранних нарушений систолической функции ЛЖ с помощью нового параметра 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в тот временной промежуток, когда ФВ ЛЖ еще не показала значимого снижения [47]. D'Andrea, сообщили о высокой прогностической ценности данного параметра технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в группе, состоявшей из 70 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) [198]. Zaliaduonyte-Peksiene показал наличие подобной связи данных параметров на 82 пациентах с ИМ [72]. Vochenek взял в учет 66 пациентов с первичным ИМспST, прошедших процедуру ЧКВ, и обнаружил наличие взаимосвязи между уровнем глобальной 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, а также передней локализацией ИМ и развитием неблагоприятного ЛЖР [222].

Также была определена конкретная величина показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцененная в первые сутки от начала заболевания и обладающая прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятного ЛЖР. Sjøli проанализировал данные о 39 пациентах с ИМспST,

реваскуляризация миокарда которых однако была проведена при помощи ТЛТ [64]. Выявлено, что величина 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении $>-15\%$, оцененная сразу после реперфузии миокарда, была тесно связана с величиной развившегося ИМ. Joусе также обнаружили наличие взаимосвязи между величиной 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении $>-15\%$ и развитием неблагоприятного ЛЖР через 3 и 6 месяцев у 1041 пациентов с первичным ИМспST, подвергшихся манипуляции ЧКВ [49]. Также в группе пациентов с большей величиной 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении обнаружена ее связь с такими традиционными маркерами крупночагового ИМ, как СД, многососудистое поражение, высокий уровень биомаркеров ИМ. Lacalzada при оценке 97 пациентов с первичным ИМспST, подвергшихся манипуляции ЧКВ, выявили наличие взаимосвязи между величиной показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении $>-12,3\%$, оцененной сразу после реперфузии, и развитием неблагоприятного ЛЖР и сердечно-сосудистых событий [116].

В нашей выборке отмечено, что при величине показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении $<-15\%$ на 3 сутки отмечается его положительная динамика к 14-м суткам. Однако, в связи с большим интересом к изучению технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в виду значимой актуальности поиска маркера развития неблагоприятного ЛЖР исследователи продолжают научный поиск. Так в 2016 году Ju-Feng Hsiao, объединив предыдущие данные, сформировал свой параметр, а именно сумма деформации сегментов с величиной 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении $>-15\%$ [214]. Данный параметр был связан с развитием неблагоприятного ЛЖР, а сама по себе 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении подобной связи не показала. Подобные данные были получены и в исследовании, проведенном Mele на 41 пациенте с ИМ, подвергшимся процедуре ЧКВ [143].

Существуют и иные данные о высокой прогностической ценности анализа 2D глобальной деформации по окружности, а также глобальной деформации в

радиальном направлении. Так, Hung показал, что наибольшей прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятного ЛЖР через 20 месяцев от начала заболевания обладает 2D глобальная деформация ЛЖ по окружности, оцененная на 5-е сутки ИМ [128]. Однако данное исследование было проведено в эру кардиологии «без использования ЧКВ». Liszka показали, что низкие значения 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, 2D глобальной деформации ЛЖ по окружности, а также в радиальном направлении, скручивание ЛЖ ассоциируются с развитием его дилатации, при этом наибольшей прогностической точностью обладал показатель 2D глобальной деформации ЛЖ по окружности [215]. Однако стоит учесть, что проанализированы были данные пациентов с различной локализацией ИМ, а также брали в учет как ИМспST, так и ИМбпST. Однако, мы не анализировали величину 2D глобальной деформации по окружности и в радиальном направлении.

Нами также были проанализированы показатели базальной и апикальной ротации ЛЖ, скручивание ЛЖ, их скоростные характеристики. Известно, что поворот основания сердца во время сердечного цикла относительно его верхушки именуется базальной ротацией ЛЖ, имеет отрицательное значение и выражается в градусах [28, 195]. В нашей выборке к моменту поступления величина данного показателя была в пределах нормы у 91%, через 6 месяцев нормальные значения данного показателя были отмечены у 80% пациентов, однако данное снижение количества пациентов со сниженными показателями не является значимым. Вероятно, что отсутствие значимого ухудшения данной величины обеспечивалась благодаря компенсаторному повышению систолической скорости базальной ротации ЛЖ с целью поддержки насосной функции ЛЖ, т.к. в госпитальный период величина данного показателя была завышена. Подобная тенденция наблюдается и в группе с развитием неблагоприятного ЛЖР. Однако в группе с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР происходит снижение показателя базальной ротации ЛЖ и ее скоростной характеристики в систолу к 6-месячному периоду наблюдения, что вероятно связано с изменением самой структуры ЛЖ, описываемой ранее – дилатацией ЛЖ [52, 209].

Величина же другого показателя – апикальной ротации ЛЖ [182] была в пределах нормы и значимо не изменялась. Систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ напротив увеличилась к 14-м суткам, однако к 6-месячному периоду наблюдения отмечено ее снижение. Значимое повышение скорости в госпитальном периоде вероятно компенсирует повреждение верхушки ЛЖ [204], несмотря на отсутствие динамики самого показателя апикальной ротации ЛЖ. Отмечается значимое снижение систолической скорости апикальной ротации к 6-месячному периоду наблюдения в группе с развитием ЛЖР, что вероятно указывает на то, что данный показатель при развитии острой трансмуральной ишемии связан с ухудшением систолической функции [28]. Данное заключение подтверждается и наличием обратной корреляции между этими показателями и величиной КДО, КСО ЛЖ на 14-е сутки и через 6 месяцев от начала заболевания.

Однако, несмотря на наличие всех вышеописанных изменений, показатель скручивания ЛЖ и его скоростная характеристика никакой значимой динамики не показали. Более того величина этого показателя была в пределах нормы у 95% в течение первых 7 дней, а с 7-х суток у всех пациентов в течение всего периода наблюдения, что безусловно вызывает резонанс. Т.к. данный показатель является расчетным и выражает разницу между систолическим вращением верхушки и основания ЛЖ [3, 28]. Ранее исследователями, Blasen при анализе 35 пациентов с ИМ разной локализации отмечает, что наиболее выраженное снижение данного показателя происходит при переднем ИМ, вероятно за счет снижения апикальной ротации ЛЖ [142].

Далее оцененная нами межоператорская воспроизводимость показателей стандартной эхокардиографии и параметров технологии 2D speckle tracking эхокардиографии лишь подтвердила наибольшую ценность измерения такого показателя как 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении. Данный показатель показал наилучшую межоператорскую воспроизводимость наряду с таким параметром стандартной эхокардиографии, как ИНЛС ЛЖ. Результаты других исследователей противоречивы. Так, Leischik, 2014 показал, что наилучшей воспроизводимостью, как меж-, так и внутриоператорской

обладает параметр 2D глобальной деформации по окружности [123]. Однако анализировали только здоровых волонтеров. Напротив, Shiino показал также на здоровых пациентах, что показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении обладал лучшей меж- и внутриоператорской воспроизводимостью [107]. Costa (2014) оценили воспроизводимость 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у пациентов с ССЗ (ИБС, СН, ИМспST) [172]. Было выявлено, что показатель хорошо воспроизводим и погрешность измерения при смене ПО, либо при анализе показателей другим исследователем составляет 2–5%. Shi при анализе пациентов с ИМ выявил, что хорошей воспроизводимостью обладают, как показатель 2D глобальной деформации ЛЖ по окружности, так и показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении [118].

Исходя из всего вышеуказанного можно сделать вывод, что изменения биомеханики сердца по данным технологии «след пятна» в ранний постинфарктный период отображали восстановление функции сердца, тогда как показатели трансторакального ультразвукового исследования (КДО, КСО, ФВ ЛЖ) динамики не показали. Однако отмечено значительное увеличение КДО, КСО ЛЖ, и напротив снижение ФВ ЛЖ в отдаленный период наблюдения (через 6 месяцев). И это безусловно указывает на актуальность использования в клинической практике, как трансторакальной эхокардиографии, так и ее дополнительных режимов с целью получения максимально полной информации о нарушениях биомеханики сердца при развитии той, или иной патологии сердечно-сосудистой системы. Эти методы являются взаимно дополняемыми. Показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении улучшался уже к 7-м суткам ОИМ, продолжая улучшаться до 14-х суток. Его величина на 3 сутки $<-15\%$ указывала на последующую положительную динамику показателя к 14-м суткам. Динамики базальной и апикальной ротации, скручивания ЛЖ выявлено не было в течение всего периода наблюдения, однако отмечено значительное ухудшение их скоростных характеристик к 6-месячному периоду наблюдения, несмотря на улучшение скорости апикальной ротации ЛЖ к 14-м суткам.

Наилучшей межоператорской воспроизводимостью характеризуется показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцененный с помощью технологии отслеживания пятна в двухмерном режиме ультразвукового исследования сердца, на ряду с показателем стандартной эхокардиографии – ИНЛС ЛЖ. При развитии позднего неблагоприятного ЛЖР к 6-месячному периоду наблюдения отмечались снижение ФВ ЛЖ и увеличение абсолютных значений (уменьшение модуля) 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, что указывало на ухудшение систолической функции в этой группе пациентов.

Несмотря на то, что проблема развития неблагоприятного ЛЖР после ИМ достаточно изучена [159, 166, 181], наиболее освещенной является парадигма ЛЖР, в основе которой лежат изменения гемодинамики и топографии ЛЖ согласно данным инструментальных методов. В последнее же время происходит смещение акцента на изучение структурно-функциональной перестройки сердца в ответ на ИМ на клеточно-молекулярном уровне. Существует ряд данных, указывающих на наличие взаимосвязи между развитием неблагоприятного ЛЖР, а также неблагоприятного прогноза по ССЗ, с повышенными уровнями маркеров, как субклинического воспаления, так и маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса [18, 147]. Вероятно, что комплексный анализ динамики этих маркеров, их связи с изменениями клинико-инструментальных показателей, а также развитием систолической дисфункции, изучение их взаимосвязей между собой, а также со стандартными маркерами некроза миокарда будут способствовать нахождению наиболее доступного маркера развития неблагоприятного ЛЖР. Маркера, обладающего такими характеристиками, как высокая специфичность и чувствительность, простота и быстрая возможность анализа, а также отражающего основные патофизиологические процессы, лежащие в основе развития того, или иного осложнения – в данном случае развития ЛЖР.

Нами была проанализирована динамика маркеров, отражающих различные аспекты клеточно-молекулярной перестройки миокарда, происходящей в ответ на

ОИМ, была проанализирована их связь с клинико-инструментальными данными. В учет были взяты, как маркеры гемодинамического стресса, так и маркеры деградации межклеточного матрикса, субклинического воспаления. Среди маркеров субклинического воспаления в учет были взяты ИЛ-1 β и СРБ. Маркер СРБ, активно синтезируемый гепатоцитами в ответ на развитие воспалительной реакции, играет решающую роль в правильной регенерации миокарда после возникшего ИМ [19]. Известно, что ОКС является классическим примером асептической воспалительной реакции, развивающейся вслед за развитием некроза [124]. Его динамика в ранний и отдаленный период была учтена и нами. Известно, что гибель кардиомиоцитов, возникающая в следствие развития ИМ, влечет за собой активацию системы комплимента и инициирует цитокиновый каскад, в результате чего возникает активная выработка острофазных белков клетками эндотелия, миоцитами и макрофагами [44, 149]. Подобная воспалительная реакция с участием СРБ очищает поврежденный миокард от фрагментов распада межклеточного матрикса и активирует процессы репарации [88]. Известен и тот факт, что хроническое воспаление, инициатором активизации которого и является СРБ, является одной из движущих сил, вызывающих каскад событий в интима и субэндотелиальном слое интимы эндотелия, приводящих к формированию атеромы и последующему разрыву бляшки и острой окклюзии коронарных артерий [60, 124]. Накапливаясь в участках атеросклеротического поражения артерий, данный маркер усиливает образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, активизирует экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия. Ранее было установлено, что данный маркер повышен, как у пациентов с нестабильной стенокардией, так и у пациентов с ИМ [189]. Также было выявлено наличие ассоциаций повышенного уровня маркера и развития неблагоприятных ССС (ИМ, смерть) [183]. В нашем исследовании отмечено, что у пациентов активно снижается сывороточный уровень маркера, начиная с 3-х суток и до 6-месячного периода наблюдения. Ранее, Libby уже отмечали повышение уровня данного маркера в группе из 448 пациентов через 12–24 часа от начала ИМспST [125]. Также отмечали, что его повышенный уровень был

связан с большим размером ИМ, высокой 30 дневной смертностью и развитием ХСН в последующем. Интересно, что в нашей выборке у 94% пациентов отмечен повышенный уровень СРБ к 3-м суткам от начала заболевания, к 14-м же суткам количество таких пациентов составило 15%. Стоит отметить, что пациентов со сниженным уровнем маркера выявлено не было, что безусловно подтверждает активное участие воспаления в развитии ИМ. Однако, у данного маркера имеется существенный недостаток – наличие низкой специфичности и чувствительности [44]. Его концентрация повышается в ответ на любое тканевое повреждение и локальное воспаление, что должно учитываться при интерпретации клинικο-лабораторных данных в каждом конкретном случае [55]. Стоит также отметить, что существуют и данные опровергающие наличие связи между уровнем СРБ и развитием ХСН и других нефатальных ССЗ. Однако сроки анализа маркера вероятно были не подходящими – либо через 6 часов от начала заболевания, что являлось слишком ранним периодом анализа маркера, либо напротив через 2 месяца от начала заболевания [55, 93, 101]. Интересно, что нами выявлена прямая связь между временем реперфузии КА и величиной маркера СРБ к 6-месячному периоду наблюдения, что в очередной раз подтверждает влияние срока реперфузии на активность течения постинфарктного воспаления, а также ЛЖР [43]. Данное утверждение лишь подтверждается наличием связи между дельтой КСО ЛЖ и величиной СРБ к 6-месячному периоду наблюдения.

Ранее уже были получены данные о взаимосвязи между развитием ЛЖР и величиной СРБ, однако в многомаркерных панелях, включающих в себя помимо измерения данного маркера, оценку уровней тропонина, NT-proBNP, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) [62], проведенном на 123 пациентах с ИМспST, а также в исследовании на 112 пациентах с ИМ [169]. Отмечено активное участие СРБ в совокупности с маркером некроза миокарда – тропонином Т в развитии неблагоприятного ЛЖР через 6 месяцев.

Интересным является и наличие взаимосвязи между уровнями СРБ и sST2, что подтверждает воспалительную природу последнего, о чем, однако, будет говориться ниже.

Помимо маркера воспаления – СРБ, нами также был проанализирован провоспалительный маркер – ИЛ-1 β , активная выработка которого отмечена в фибробластах миокарда [101], активированных макрофагах, кератоцитах, эндотелиоцитах. Активное участие этого медиатора в процессе воспаления выражено не только влиянием на созревание В-лимфоцитов, а также влиянием на активность нейтрофилов. Регулируя активность воспаления, данные цитокины играют активную роль в механизмах образования и дестабилизации атеросклеротических бляшек [66]. Активное снижение данного маркера выявлено с 3-х к 14-м суткам ИМ. Однако стоит отметить, что уровень данного маркера был повышен у всех пациентов при поступлении и остался таковым к 6-месячному периоду наблюдения, что соответствует ранее полученным данным [18]. Вероятно, эти данные указывают на наличие низкой специфичности и чувствительности маркера. Не выявлено также наличия взаимосвязи ни с другими маркерами, ни с клинико-инструментальными данными. Хотя ранее существующие экспериментальные данные указывают на наличие влияния снижения уровня данного маркера на меньший риск развития постинфарктной дилатации полостей сердца [133].

Также в качестве возможных маркеров развития неблагоприятного ЛЖР, в учет были взяты маркеры деградации межклеточного матрикса – цинк-зависимое семейство протеаз. Субстратом для расщепления ММП является большой спектр веществ, согласно чему выделено 6 основных групп ММП – коллагеназы (ММП-1, -8, -13), стромелизины (ММП-3, -7, -10, -11), желатиназы (ММП-2, -9) и ММП мембранного типа [93, 100]. Стоит отметить, что для здоровых тканей синтез и активация данных маркеров не характерна. К настоящему моменту описано 29 видов ММП, однако в сферу наших интересов попали лишь те, с которыми уже ранее была обнаружена связь с развитием неблагоприятного ЛЖР [173, 223]. Изначально данные маркеры синтезируются в неактивной форме, часть из них

остается внутри клетки после синтеза, часть секретируется в межклеточное пространство, часть связывается с поверхностью клеточных мембран [174]. Известно, что основными источниками синтеза ММП являются активированные макрофаги, моноциты, нейтрофилы, фибробласты, а также гладкомышечные клетки [8]. Строгая регуляция процессов синтеза и активизации ММП является важной частью гомеостаза организма. Это регулирование происходит, как на уровне экспрессии генов, так и на уровне влияния на секрецию про-ММП, ингибирования ферментов путем взаимодействия с эндогенными тканевыми ингибиторами ММП–ТИМП [197]. Известно, что течение ОИМ связано с активным воспалительным ответом, включающим в себя продукцию целого ряда воспалительных медиаторов и инфильтрацию лейкоцитов в зону ИМ [95], активно продуцирующих ММП. Известно, что ММП принимают активное участие в деградации межклеточного матрикса, ведущего к растяжению миокарда и дальнейшему развитию ЛЖР [197].

Нами взяты в учет ММП-2,3,9, т.к. по результатам других исследований именно эти ММП показали наиболее активное участие в процессе развития неблагоприятного ЛЖР [136, 161]. Интересно, что все вышеуказанные маркеры деградации межклеточного матрикса показали наличие разнонаправленной динамики, что вероятно указывает на разные точки их приложения и требует дальнейшего изучения [197]. Единственная ММП, не показавшая никакой значимой динамики ни в ранний период, ни в отдаленный период от начала заболевания (ИМ), это ММП-2, взятая также нами в учет. Стоит отметить, что у всех пациентов величина этого параметра либо была в пределах нормы, либо ниже нормальных значений в течение первых 3-х суток ИМ. Затем к 7-м суткам стала больше нормы лишь у 2 пациентов, а к 6-месячному периоду наблюдения лишь у одного. Также не было выявлено наличия связей с клинико-анамнестическими данными, с параметрами ультразвуковой диагностики. Однако существуют диаметрально противоположные результаты, полученные другими исследователями, указывающие как на наличие связи ММП-2 с развитием ЛЖР и наличия значимой динамики данного маркера, так и отсутствие таковых. Так,

Nilsson, 2012, оценивая роль ММП-2 в размере ИМ и развитии дисфункции ЛЖ с помощью МРТ у 58 пациентов со ИМспСТ после ЧКВ через 12–48 часов, обнаружил что уровень ММП-2 был связан с размером ИМ и дисфункцией ЛЖ, а также с величиной маркера тропонина I [80]. Matsunaga, 2005 показал, что повышенная активность сывороточной ММП-2 к 14-м суткам ИМспСТ связана с большими величинами КДО и КСО ЛЖ, оцененными на 6-й месяц после ИМ [56]. Squire, 2004 при оценке уровней ММП-2 и -9 в сыворотке крови у пациентов со ИМспСТ, а также параметров стандартной ЭхоКГ в первые 5 суток после ИМ напротив обнаружили наличие отрицательной связи между уровнем ММП-2 и объемами ЛЖ [160]. Однако, данные результаты были характерны только для нижнего ИМ. Simova, 2013 при сравнении группы контроля и пациентов с ИМ отмечает, что у пациентов с ИМ уровень ММП-2 был значимо выше, однако значимой динамики маркера к 6-месячному периоду наблюдения отмечено также не было [191]. Существуют также данные о том, что высокие цифры ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушения пространственной архитектоники ЛЖ [125].

Анализируя, уровни и динамику другой ММП, играющей активную роль в физиологических и патологических событиях, связанных с метаболизмом соединительной ткани и ремоделированием – ММП-3 было выявлено, что несмотря на то, что практически у всех пациентов в течение всего периода наблюдения уровень данного маркера был в пределах нормы, отмечено его значимое повышение к 7-м суткам, продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения [27, 73, 100]. Существуют данные, указывающие на повышение концентрации и тканевой экспрессии, как ММП-3, так и ММП-9 в течение первых суток после ИМ, их повышенные уровни сохраняются на протяжении раннего периода ИМ [145]. Связь маркера ММП-3 с ММП-9 на 7-е сутки и с ИЛ-1 β в 6-месячный период наблюдения безусловно указывает на наличие взаимосвязи между воспалением и активностью данного белка, подобно наличию взаимосвязи между уровнем нейтрофилов и ММП-3 в исследовании, проведенном Kelly в 2007 году [161]. Согласно нашим данным, уровень данного маркера прямо связан с полом и курением. По результатам Kelly отмечена связь лишь с мужским полом,

однако не с курением [161]. Существуют также данные о том, что ММП-3 обладает способностью регулировать активность других ММП [145]. Вероятно, этим и обусловлена разнонаправленная динамика ММП-9 и ММП-3 к 7-м суткам после ИМ при наличии однако прямой связи между этими маркерами, возможно, что наряду с ТИМП-1 синтез ММП-3 блокирует синтез, либо активацию ММП-9. Активно также изучается влияние полиморфизма генов на активацию данного фермента и его синтез [73]. Однако, в задачи нашего исследования данный аспект не входил. Интересно, что ранее была обнаружена связь данного маркера с выраженностью постинфарктной нейрогуморальной активации и с показателями общей и кардиоваскулярной смерти, частотой возникновения ОН и вероятностью разрыва стенки миокарда ЛЖ [136], чего однако нами выявлено не было. Ранее, Kelly, при анализе 382 пациентов с ИМ была выявлена взаимосвязь между развитием неблагоприятного ЛЖР и уровнем ММП-3 через 6 месяцев от начала заболевания [167]. Однако, нами была обнаружена лишь связь с маркером, отражающим сократительную способность миокарда – 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении на 3-и сутки ИМ от начала заболевания, что конечно может вносить свою роль в развитие систолической дисфункции ЛЖ, и последующего ЛЖР, однако прямой связи с развитием неблагоприятного ЛЖР выявлено не было.

Также нами была проанализирована динамика ММП-9 и ее роль в развитии неблагоприятного ЛЖР. Существуют данные о том, что повышенные уровни данного маркера в ранний постинфарктный период могут обладать большей прогностической ценностью в определении неблагоприятных исходов ОКС, развитии возможных осложнений, чем общепризнанный маркер некроза миокарда – высокочувствительный тропонин Т [161, 223]. Более того, повышение данного маркера в ранний постинфарктный период считается закономерным [95, 96, 220]. Данная эндопептидаза синтезируется макрофагами, фибробластами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками сосудов в ответ на воспалительные стимулы и окислительный стресс, связанные с ССЗ [93]. Известно, что она также экспрессируется в атеросклеротических бляшках и

играет патогенную роль в уязвимости и разрыве атеросклеротической бляшки [106]. Наши данные подтверждают то, что уровни данного маркера возрастают уже в 1-е сутки от начала заболевания у пациентов с ОИМ, снижение данного маркера отмечается лишь к 7-м суткам и продолжается до 6-месячного периода наблюдения. У 41% величина этого маркера повышена на момент поступления, однако к 7-м суткам количество таких пациентов составляет лишь 14%. Ранее уже было выявлено, что максимальная величина данного маркера отмечается с 1-х до 4-х суток ОИМ [83]. Также нами подтверждаются результаты экспериментальных исследований на животных, показавших, что размер ИМ коррелирует с величиной ММП-9 в ранние сроки после ИМ, а как указано ранее в нашу выборку входили пациенты с трансмуральным ИМ [180]. Подтверждаются и результаты исследований, согласно которым меньшая величина ММП-9 в ранний постинфарктный период связана с меньшей дилатацией полости ЛЖ [75], на что указывает наличие прямой связи между дельтой КДО ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения и уровнем ММП-9 на 3-и сутки от начала заболевания. Интересно, что несмотря на отсутствие непосредственного влияния на развитие неблагоприятного ЛЖР, ММП-9 все же играет значимую роль в развитии этого патологического состояния. Ее участие в деградации соединительнотканного матрикса после развития ОИМ, ведущего к истончению и растяжению инфарктной зоны, экспансии инфаркта, прогрессирующей дилатации сердца и его фиброзу выражается в наличие прямой связи величины КСО ЛЖ, оцененной через 6 месяцев от начала заболевания, и обратной связи ФВ ЛЖ, оцененной в те же сроки и уровнем ММП-9 при поступлении. Подобные данные получены и в других клинических исследованиях, к примеру, Kelly в 2007 году на выборке из 404 пациентов с ОИМ показал наличие прямой связи ММП-9 и ТИМП-1 с дельтой КДО ЛЖ, в отличие от стандартного маркера СН – NT-proBNP, не показавшем подобной связи [161]. Подобное наличие взаимосвязи величины ММП-9 и развития ЛЖР отмечается и в исследованиях Wagner, 2006 [136]. Fertin, 2012 при анализе связей широкого спектра маркеров (52 биомаркера) с развитием

неблагоприятного ЛЖР, значимые связи обнаружены у MMP-9 и NT-proBNP [219].

Также мы обнаружили наличие связи маркера ММП-9 с ИЛ-1 β на 7-е сутки от начала заболевания. Ранее Cremers, 2001 обнаружили наличие взаимосвязи между уровнем ММП и ИЛ-1, -6. Также ранее было отмечено наличие прямой связи между уровнем другого маркера воспаления – СРБ и уровнем ММП-9 [57]. Известно, что повышение активности ММП-9, сопряжено с активностью воспалительного процесса, что в свою очередь напрямую связано с разрывом атеросклеротической бляшки [30].

Интересно, что повышение маркеров ММП-9 и ММП-3 с точки зрения на их влияние на развитие неблагоприятного ЛЖР является наиболее значимым в течении первых 7 суток. Что подтверждается наличием значимой динамики этих маркеров в течение первых 7 суток. Подобные данные получены Ding 2013 год на 98 пациентах с ИМ, однако развитие ЛЖР оценивали через 3 месяца, и оно было связано с величиной ММП-9 на 7-е сутки от начала заболевания [96].

Ранее нами описано, что активность ММП регулируется, в том числе и их ТИМП. На данный момент известно 4 вида ТИМП [108], однако мы брали в учет величину ТИМП-1, проявляющего максимальную тропность к ММП-9. Интересно, что величина ТИМП-1 значимо не изменялась в течение всего периода наблюдения, что не соответствует полученным ранее данным, указывающим на значимое снижение показателя в ранний постинфарктный период [140]. Однако нами оценены повышенные уровни данного показателя на всех этапах исследования, что подобно ранее полученным данным [100]. Стоит отметить, что помимо регуляции активности ММП ТИМП, целевое подавление активности генов подавляет развитие неблагоприятного ЛЖР и улучшает выживаемость после ИМ [42] вероятно наличием полиморфизмов генов и обусловлено наличие разнонаправленной динамики ММП-9 к 7-м суткам, однако в наше исследование изучение генетического аспекта не входило.

На ряду с вышеуказанными маркерами деградации межклеточного матрикса, субклинического воспаления – маркеры гемодинамического стресса

являются одним из активных звеньев структурно–функциональной перестройки миокарда ЛЖ после ИМ. Их повышение связано с развитием неблагоприятных сердечно–сосудистых событий, включающих в себя фатальные осложнения, развитие декомпенсации ХСН, повторного ИМ, инсульта, неблагоприятного ЛЖР [63, 171]. Однако эти данные противоречивы, также не существует и единого мнения относительно сроков определения данных маркеров в сыворотке крови, их референсных значений у пациентов с ИМ. Среди маркеров гемодинамического стресса NT-proBNP активно используется в повседневной клинической практике для оценки развития СН [111, 154], в то время как sST2 с 2013 года рекомендован лишь в качестве дополнительного маркера развития данного осложнения [36]. Более того оценка данного маркера представляет ценность в определении дальнейшего прогноза у пациентов с ОКС и СН [18, 36, 63, 147].

Известно, что уровень данных маркеров повышается в ответ на напряжение стенки ЛЖ, сопровождающее ИМ [41]. Однако, исходя из полученных нами данных, механизмы реализации, действия данных маркеров различны, как и различна их динамика. Отмечено значимое снижение маркера sST2 в течение первых 7 суток от начала заболевания, однако уровень NT-proBNP значимо снижался с 7-х суток до 6-месячного периода наблюдения и значимой динамики в ранний постинфарктный период он не показал. Нами подтверждены данные исследователей, выявивших, что уровни маркеров sST2 и NT-proBNP повышены в первые дни от начала заболевания (ИМ), а также и тот факт, что к 6-месячному периоду наблюдения их уровни значимо снижаются [171]. Нарушение цитоархитектоники миокарда, происходящее в процессе развития ИМ, ассоциированное со снижением контрактильной и релаксационной способности последнего, а также провоспалительная и нейрогуморальная активация способствуют экспрессии генов, кодирующих продукцию NT-proBNP [153]. Этот маркер является индикатором биомеханического стресса и обладает высоким прогностическим потенциалом у пациентов с СН, развившейся вследствие различных причин, включая ИМ. Его концентрация значительно повышается уже через сутки от начала заболевания и затем остается стабильно высокой, отражая

интенсивность процессов постинфарктного ЛЖР, объем инфарктирования и тяжесть поражения миокарда [152]. Нами, что указано выше, и другими исследователями значимого снижения маркера NT-proBNP в ранний постинфарктный период [16] выявлено не было. Интересно, что при поступлении количество пациентов с повышенным уровнем NTproBNP составляло 64%, а к 6-месячному периоду – 65%. Возможно эти данные указывают на низкую специфичность и чувствительность маркера. Ведь существует перечень сторонних факторов, оказывающих влияние на его уровень – суточный дисбаланс гормонов, пол, возраст, ИМТ, его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [131].

На ряду с NT-proBNP, нами был проанализирован ST2 – член семейства рецепторов ИЛ-1, существующий в растворимой (sST2) и трансмембранной (ST2l) изоформе. Взаимосвязь между ИЛ-33 и ST2l ослабляет фиброзирование миокарда и гипертрофию [51, 71]. Роль sST2 в ремоделировании опосредована через его взаимодействие с первичным лигандом – ИЛ-33, который сам по себе синтезируется при растяжении фибробластов сердца. ИЛ-33 ингибирует гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз и апоптоз. Однако, sST2 нейтрализует ИЛ-33 и ослабляет кардиопротективную роль пары ИЛ-33/ST2l, запуская сигнальный путь, ведущий к гипертрофии и фиброзу [51, 71]. Ряд исследований показал, что sST2 может рассматриваться в качестве предиктора ЛЖР и неблагоприятных исходов у пациентов с СН [147]. Согласно результатам ряда исследований, sST2 обладает большей прогностической ценностью, чем уровень NT-proBNP [16], а также маркер некроза кардиомиоцитов – тропонин I [63].

Сывороточный уровень sST2 показал наиболее интенсивное снижение в течение первых 7 суток от начала заболевания в нашей выборке, интересным является и то, что количество пациентов с повышенным уровнем маркера снизилось втрое относительно первых суток заболевания к этому сроку: от 76 до 28%. В предыдущих исследованиях, к примеру, в группе из 323 пациентов с ИМ после перенесенного ЧКВ [98] уровень маркера sST2 при поступлении повышен ($75,8 \pm 27,8$ нг/мл). Мы считаем, что уровень сывороточного маркера sST2

отражает объем поврежденной ткани и связан с величиной некроза и активностью воспалительного ответа [147, 171], что подтверждается наличием связи с СРБ на 7-е сутки от начала заболевания и наличием связи маркера с уровнем тропонина при поступлении. В то время как NT-proBNP в большей степени связан с механическим стрессом, напряжением стенки ЛЖ и показывает наличие значимой связи с развитием СН в отдаленный период наблюдения в нашей выборке пациентов. Эти данные схожи с результатами других исследователей [36, 98, 187]. Однако существует ряд данных, указывающих на другие временные рамки снижения уровня этого маркера. Так, например, Барбараш и др. [16] обнаружили, что уровень sST2 значимо снижался к 12-м суткам от начала заболевания. Подобно нам, наличие связи данного маркера с СД подтверждает ранее полученные данные [71]. Существует ряд данных относительно высокой прогностической ценности маркера sST2 в оценке риска развития неблагоприятных исходов – смерти, декомпенсации ХСН, развития неблагоприятного ЛЖР [158, 194]. Согласно нашим данным также отмечается наличие взаимосвязи между сывороточным уровнем sST2, оцененным в ранний постинфарктный период и развитием позднего неблагоприятного ЛЖР, что также подтверждается результатами многофакторного анализа. Интересно, что ни один из вышеперечисленных маркеров с развитием раннего ЛЖР не коррелировал.

После деления групп относительно величины референсных значений маркеров при поступлении (для sST2 эта величина составляла >35 нг/мл и для NT-proBNP >125 пг/мл) отмечено, что величина sST2 >35 нг/мл в течение 24-х часов от начала заболевания связана с развитием систолической дисфункции в ранний постинфарктный период. Ранее, Kohli [187] обнаружил, что величина маркера sST2 >35 нг/мл у пациентов с ОКС повышает риск развития ССС и СН в 3 раза с 30-х суток до 1 года (2012). Более того в группе с NT-proBNP >125 пг/мл его уровень был связан с развитием неблагоприятного ЛЖР на 7-е сутки от начала заболевания.

Также в сферу нашего интереса входило изучение возможности ингибирования ММП доксициклином [9]. Исходя из полученных ранее данных,

повышение активности ММП в результате ИМ, ведет к более агрессивному распаду компонентов межклеточного матрикса и что способствует дальнейшему прогрессированию дилатации полости ЛЖ [67]. Однако, в настоящее время уже существуют исследования, подтверждающие способность доксициклина ингибировать представители семейства ММП. В основном они проведены на животных и носят экспериментальный характер [179]. Единственное одноцентровое исследование TIR TOP, проведенное на 429 пациентах с ИМспСТ, подтвердило данные о благоприятном влиянии доксициклина на развитие позднего неблагоприятного ЛЖР [81]. Существует и другое исследование – PREMIER, доказавшее отсутствие эффективности дополнительного назначения препаратов, ингибирующих ММП, пациентам с ИМспСТ в отношении развития неблагоприятного ЛЖР [83]. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса, а именно ММП, ТИМП, фрагментов распада коллагена (С-концевой телопептид) в ранние и отдаленные сроки ИМ ранее, влияние доксициклина на эту динамику освещены лишь частично. Анализ влияния доксициклина на показатели стандартной, а также новой технологии 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние и отдаленные сроки ИМ поможет нам глубже понять роль препарата в развитии неблагоприятного ЛЖР.

Отмечено, что в группе докси+, как и в общей выборке сывороточный уровень ММП-3 повышается с 1-х к 7-м суткам ИМ, что вероятно указывает на то, что на процесс развития неблагоприятного ЛЖР данный маркер не оказывает значимого влияния. Однако, дополнительное назначение доксициклина не влияет на повышение сывороточных уровней ММП-2 и ММП-9. Известно, что доксициклин, связывая ионы Zn^{2+} и Ca^{2+} ММП, блокирует их синтез и активность [197], что и подтверждается полученными нами результатами. Уже в 2011 году были предприняты попытки найти наилучший ингибитор ММП-9 при помощи связывания с активным центром ММП-9 различных веществ [205]. Gutierrez, 2008 и его коллеги продемонстрировали, что ингибитор MMP-9, доксициклин, ослабляет повреждение миокарда, вызванное трипаносомой *cruzi*, что указывало на то, что ингибирование MMP-9 при миокардите ослабляет

воспаление [99]. Интересно, что доксициклин является единственным одобренным Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) ингибитором ММП, который в настоящее время находится на рынке [59]. Подобное влияние доксициклина на ингибирование ММП-9 в клинических условиях ранее было изучено группой итальянских ученых [81]. Причина активации ММП-3 и отсутствия влияния на активность ММП-2 и системы ММП-9/ТИМП-1 может быть обусловлена их различной тропностью: ММП-2, 9 относятся к семейству желатиназ, а ММП-3 – стромелизинов [197]. Вероятно дополнительное назначение доксициклина пациентам с ОИМ не влияло на ингибирование развития неблагоприятного ЛЖР, согласно полученным нами ассоциациям с параметрами эхокардиографии. У пациентов группы докси+ отмечена большая величина объемных показателей ЛЖ, как в ранний, так и в отдаленный период. Хотя прирост КДО к 6-му месяцу после ИМ в группах значимо не различался, что отличается от данных предыдущих исследований, отражающих успешный опыт применения препарата в отношении его влияния на неблагоприятное ЛЖР [197]. Стоит отметить, что и показатели отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ, такие как ФВ, ИНЛС ЛЖ, 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в группе докси- были лучше, отмечено их улучшение в ранний постинфарктный период – в виде увеличения ФВ ЛЖ и снижения значения 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении. Показатели ротации также в группе со стандартной терапией были значимо лучше, показатель базальной ротации ЛЖ значимо ниже, что указывает на меньшую вовлеченность основания сердца в поддержании насосной функции сердца, а апикальная ротация ЛЖ, напротив больше, что указывает на меньшее влияние острой трансмуральной ишемии на этот показатель [28].

Значимое снижение С-концевого телопептида в группе докси+ через 6 месяцев от начала заболевания подтверждает, что доксициклин ускоряет процесс распада коллагена I типа, однако на развитие ЛЖР выраженного воздействия не оказывает, а возможно и даже подавляет производство собственных ТИМП. Ранее

установлено влияние курса терапии доксициклином на развитие субклинического воспаления, выраженное в его снижении, вероятно благодаря снижению миграции и адгезии нейтрофилов в очаг воспаления, а также синтеза провоспалительных цитокинов [90]. Несмотря на то, что снижение показателей субклинического воспаления, а именно СРБ, обнаружено в обеих группах, в группе докси+ оно произошло быстрее, наряду со снижением распада коллагена в эти же сроки – к 14-м суткам ИМ в отличие от 6-месячного периода наблюдения.

Существуют два диаметрально противоположных результата относительно пользы дополнительного назначения ингибиторов ММП у пациентов с ИМспСТ в ранний постинфарктный период [79, 83]. Несмотря на то, что данные исследования ТИРТОР являются многообещающими, результаты наших исследований указывают на большую практическую значимость исследования PREMIER. Безусловно, в нашем исследовании присутствуют ограничения в виде небольшой выборки, учета не всех существующих ТИМП, применение фармакоинвазивного подхода с целью реперфузии ИСКА. Однако, утверждение о пользе назначения доксициклина в ранний постинфарктный период с целью предотвращения позднего неблагоприятного ЛЖР требует дальнейшего более глубокого и многопланового анализа.

ВЫВОДЫ

1. Среди параметров биомеханики сердца показатель 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении обладает наилучшей межоператорской воспроизводимостью.
2. Изменение биомеханики сердца в ранние сроки инфаркта миокарда отражается в улучшении к 14-м суткам 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении и систолической скорости апикальной ротации ЛЖ. Поздние сроки инфаркта миокарда характеризуются ухудшением скоростных характеристик ротации верхушки и основания левого желудочка в систолу.
3. Сниженная величина показателя 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении к 3-м суткам (-15%) и отсутствие ее улучшения к 14-м суткам инфаркта миокарда ассоциированы с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР у пациентов с острым первичным передним Q-инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
4. Динамика биохимических маркеров гемодинамического стресса и субклинического воспаления зависела от сроков инфаркта миокарда: sST снижался к 7-м суткам, NT-proBNP к 6-му месяцу. Значимое снижение ИЛ-1 β происходит к 14-м суткам, тогда как СРБ нормализуется к 6-му месяцу.
5. Выявлена разнонаправленная динамика сывороточных уровней маркеров деградации межклеточного матрикса: ММП-9 снижался на протяжении 6-месяцев, начиная 7-х суток инфаркта миокарда; ММП-3 показал обратную динамику, тогда как, ММП-2 не изменялся.
6. Наиболее значимыми лабораторными маркерами, связанными со структурно-функциональными изменениями левого желудочка являются sST2, NT-proBNP, СРБ и ММП-9.
7. Адобвантный курс терапии доксициклином у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST снижает уровень СРБ, С-концевого телопептида, повышает сывороточный

уровень ММП-3, не ассоциируется со структурно-функциональными изменениями левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано включение оценки показателя 2D глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении в стандартный протокол ультразвукового исследования сердца у больных ОИМ в течение первых 14 суток острого инфаркта миокарда для стратификации риска развития позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Величина данного показателя больше -15% к 3-м суткам ИМ и отсутствие ее улучшения к 14-м суткам связано с развитием позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда.

2. Рекомендовано определение сывороточного уровня sST2 на 7-е сутки острого инфаркта миокарда для стратификации риска развития позднего неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Сывороточный уровень $sST2 > 35$ нг/мл при поступлении и отсутствие его нормализации в течение первых 7 суток острого инфаркта миокарда связано с развитием неблагоприятного ремоделирования левого желудочка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БА – бедренная артерия
БАБ – бета-адреноблокаторы
ВИР – время изоволюмического расслабления
ВТК – ветвь тупого края
ГМС – голометаллический стент
ДА – диагональная артерия
ДС – дыхательная система
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости
ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
ИС – индекс сферичности
ИЭ – индекс эксцентриситета
КА – коронарная артерия
КАГ – коронароангиография
КДО – конечный диастолический объем
КДИ – конечный диастолический индекс

КСО – конечный систолический объем
КСИ – конечный систолический индекс
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛЖР – ремоделирование левого желудочка
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
МК – митральный клапан
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ММП – матриксные металлопротеиназы
МПС – мочеполовая система
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – масса тела
НК – нижние конечности
НРС – нарушение ритма сердца
НФГ – нефракционированный гепарин
ОА – огибающая артерия
ОКС – острый коронарный синдром
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОСН – острая сердечная недостаточность
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
ПО – программное обеспечение
СВ – сердечный выброс
СД – сахарный диабет
СИ – сердечный индекс
СЛП – стент с лекарственным покрытием
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

УИ – ударный индекс

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФНО – фактор некроза опухоли

ФР – факторы риска

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧКВ – чрескожное вмешательство

ЧСС – частота сокращения сердца

ЭКГ – электрокардиограмма

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

sST2 – suppression of tumorigenicity, сывороточный уровень стимулирующего фактора роста

V ЛП – объем левого предсердия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии / Р.С. Акчурин, Ю.А. Васюк, Ю.А. Карпов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, № 6. – С. 1–40.
2. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М. Н. Алехин. – М.: Издательский дом Видар–М, 2012. – 88с.
3. Алёхин М. Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – Вып. 3. – С. 107–120.
4. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / И.В. Самородская, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, Старинская М.А. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.11, № 151. – С. 22–26.
5. 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, А.О. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 5. – С. 6–11.
6. Березин А.Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы 3, матриксной металлопротеиназы 9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q инфаркт миокарда / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. терапевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–51.
7. Бойцов, С.А. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 гг. / С.А. Бойцов, И. В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 11–17.

8. Бокарев, И.Н. Острый коронарный синдром и его лечение / Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. // Практическая медицина. – 2009. – С. 6–10.

9. Влияние доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М., Рябов В.В. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – Т. 109, № 1. – С. 71–78.

10. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда / В.А. Марков, В.В. Рябов, И.В. Максимов и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26, № 2. – С. 8–13.

11. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т. 25, № 2–1. – С. 44–48.

12. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на популяционном уровне / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 125–130.

13. Герштейн, Е.С. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевой ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинко-морфологические корреляции / Е.С. Герштейн, В.В. Муштенко, Е.А. Герштейн // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 2. – С. 94–101.

14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова. – Москва: Практика, 1999. – 459 с.

15. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2015 год [Электронный ресурс] / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/doklad-o-sostoyanii->

zdorovyanaseleniya-i-organizatsii-zdravoohraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organovispolnitelnoy-vlasti-sub-ektov-rossiyskoy-federatsii-za-2015-god.

16. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 12. – С. 63–71.

17. Карпов Р. С. Сердце-легкие. Патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких / Р. С. Карпов, В. А. Дудко, С. М. Кляшев. – Томск: «СТТ», 2004. – Гл.1: Физиология сердечно-сосудистой системы. Патофизиология коронарной недостаточности. Ишемическая болезнь сердца. – С. 15–99.

18. Качковский, М.А. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. –Т. 9, № 6. – С. 690–697.

19. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда / М.В. Зыков, О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап и др. // Медицинская иммунология – 2011. – Т. 13, № 2–3. – С. 219–226.

20. Клинические рекомендации Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / М.Я. Руда, О.В. Аверков, С.П. Голицын и др. // Кардиологический вестник. – 2014. – №. 4. – С. 1–58.

21. Марков, В.А. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации / В.А. Марков, В.В. Рябов, Е.В. Вышлов и др. – Томск: СТТ, 2014. – 244 с.

22. 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, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.

23. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 9-е изд., испр. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 560 с.

24. Потеряева, О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О. Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал. – 2010. – № 5. – Режим доступа: (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449).

25. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, Е.Н. Березикова и др. // Бюллетень сибирской

медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 37–46. 26. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, М.А. Соловцов и др. // Бюллетень сибирской медицины – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 120–139.

27. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т.Б. Печерина, О.В. Груздева, В.В. Кашталап и др. // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 18–25.

28. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 68–78.

29. Рябов В.В. Структурно-функциональная перестройка сердца в условиях современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда / Рябов В.В., Соколов А.А., Рябова Т.Р., Марков В.А. – Томск, SST. – 2010. – 252 с.

30. Турна, А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / Турна А.А., Тогузов Р.Т. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5. – С. 532–538.

31. Фатенков, В.Н. Новое в биомеханике сердца, артерий и малого круга кровообращений: моногр / В.Н. Фатенков. – Самара: Самар. Гос. Тех.ун-т, 2009. – 222 с.

32. 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. – С. 7–13.

33. Фомин, И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И.В. Фомин // Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 7–77.

34. Целуйко, В.И. Галектин-3 и состояние постинфарктного ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки левого желудочка / В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 5. – С. 37–44.

35. Эрлих, А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр Рекорд-3 / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 11, № 151. – С. 8–14.

36. 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, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 16. – P.e147–239.

37. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim et al. // Circulation. – 2013. – Vol.127, N 4. – P. 362–425.

38. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi, C. Patrono, J-P. Collet et al. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 14. – P. 267–315.

39. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt // *Circulation.* – 2017. – Vol.137, N 21. – P. 1–129.

40. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. // *Eur.Heart J.* – 2018. – Vol. 39, N 2. – P. 119–177.

41. A novel cardiac biomarker: ST2: a review / M.M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo et al. // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18, N 12. – P. 15314–15328.

42. Aliskiren and valsartan mediate left ventricular remodeling post-myocardial infarction in mice through MMP-9 effects / T.A. Ramirez, R.P. Iyer, O. Ghasemi et al. // *J Mol Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 72. – P. 326–335.

43. Anzai, T. Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling / T. Anzai // *Circ J.* – 2018. – Vol. 82, N 3. – P. 629–635.

44. Anzai, T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword / T. Anzai // *Circ J.* – 2013. – Vol. 77, N 3. – P. 580–587.

45. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening / P. Sengupta, B. Khandheria, J. Korinek, et al. // *JACC.* – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. 63–72.

46. Apical rotation, a simplified index of left ventricular twist is independently linked to recovery after acute anterior myocardial infarction / P. Meimoun, S. Abouth, S. Martis et al. // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* – 2016. – Vol. 65, N 5. – P. 381.

47. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications / H. Geyer, G. Caracciolo, H. Abe et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, N 4. – P. 351–369.

48. Assessment of myocardial viability in patients with acute myocardial infarction by two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with low-dose dobutamine stress echocardiography / L. Gong, D. Li, J. Chen et al. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 29, N 5. – P. 1017–1028.

49. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction / E. Joyce, G.E. Hoogslag, D.P. Leong et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 7, N 1. – P. 74–81.

50. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure / T. Morishita, H. Uzui, Y. Mitsuke et al. // *ESC Heart Fail.* – 2017. – Vol. 4, N 3. – P. 321–330.

51. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases / T. Mueller, I. Leitner, M. Egger et al. // *Clin Chim Acta.* – 2015. – Vol. 445. – P. 155–160.

52. Bone marrow cell transplantation improves cardiac, autonomic, and functional indexes in acute anterior myocardial infarction patients (Cardiac Study). / M.F. Piepoli, D. Vallisa, M. Arbasi et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12, N 2. – P. 172–180.

53. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol.37, N 42 – P. 3232–3245.

54. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T. Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, N 19. – P. 1163–1170.

55. Chan, D. Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan, L.L. Ng // *BMC Med.* – 2010. – N 8. – P. 1–34.

56. Circulating level of gelatinase activity predicts ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction / T. Matsunaga, N. Abe, K. Kameda et al. // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 105, N 2. – P. 203–208.

57. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. / P. Garvin, L. Nilsson, J. Carstensen et al. // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3, N 3. – P. e1774.

58. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction / M. Leitman, M. Lysiansky, P. Lysyansky, et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, N 1. – P. 64–70.

59. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D.L. Brown, K.K. Desai, B.A. Vakili et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24, N 4. – P. 733–738.

60. Clinical outcome of unprotected left main coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction / D.S. Sim, Y. Ahn, M.H. Jeong et al. // *Int Heart. J.* – 2013. – Vol. 54, N 4. – P. 185–191.

61. CMR imaging of edema in myocardial infarction using cine balanced steady-state free precession / A. Kumar, N. Beohar, J.M. Arumana et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2011. – Vol. 4, N 12. – P. 1265–1273.

62. Combined biomarker testing for the prediction of left ventricular remodelling in ST-elevation myocardial infarction / S.J. Reinstadler, H.J. Feistritzer, M. Reindl et al. // *Open Heart.* – 2016. – Vol. 3, N 2. – P. e000485.

63. Comparison Between Soluble ST2 and High-Sensitivity Troponin I in Predicting Short-Term Mortality for Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. / R. Marino, L. Magrini, F. Orsini et al. // *Ann Lab Med.* – 2017. – Vol. 37, N 2. – P. 137–146.

64. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction / B.

Sjøli, S. Ørn, B. Grenne et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, N 11. – P. 1232–1238.

65. Comparison of two different Speckle Tracking Software Systems: does the method matter? / P. Biaggi, S. Carasso, P. Garceau, et al. // Echocardiography. – 2011. – Vol. 28, N 5. – P. 539–547. 66. Complex of genotypes of cytokines as a genetic factor of risk of development of myocardial infarction of in European population of Russia men / V. Konenkov, A.V. Shevchenko, V.F. Prokof'ev, VN. Maksimov // Kardiologiya. 2012. – Vol. 52, N 7. – P. 22–29.

67. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R.A. Khalil // Prog Mol Biol Transl Sci. – 2017. – Vol. 147. – P. 1– 73.

68. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R. M. Lang, L. P. Badano, et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 277–313.

69. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging / J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 183–193.

70. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses / O. Garin, M. Ferrer, A. Pont et al. // Qual Life Res. – 2009. – Vol. 18, N 1. – P. 71–85.

71. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes / Y.H. Lin, R.C. Zhang, L.B. Hou et al. // Diabetes Res Clin Pract. – 2016. – Vol. 118. – P. 140–145.

72. Does Longitudinal Strain Predict Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction? / D. Zaliaduonyte-Peksiene, J.J. Vaskelyte, V. Mizariene et al. // Echocardiography. – 2012. – Vol. 29. – P. 419–427.

73. Does matrix metalloproteinase-3 polymorphism play a role in age-related macular degeneration in patients with myocardial infarction? / R. Liutkevičienė, D.

Žaliaduonytė-Pekšienė, D. Žaliūnienė et al. // *Medicina (Kaunas)*. –2012. –Vol. 48, N 8. – P. 404–409.

74. Doxycycline inhibits MMPs via modulation of plasminogen activators in focal cerebral ischemia / D. Burggraf, A. Trinkl, M. Dichgans, Hamann G.F. // *Neurobiol Dis.* – 2007. – Vol. 25, N 3. – P. 506– 513.

75. Doxycycline stabilizes vulnerable plaque via inhibiting matrix metalloproteinases and attenuating inflammation in rabbits / M. Dong, L. Zhong, W.Q. Chen et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. e39695.

76. Du, X. Post-infarct cardiac injury, protection and repair: roles of non-cardiomyocyte multicellular and acellular components / X. Du // *Sci China Life Sci.* – 2018. – Vol. 61, N 3. – P. 266–276.

77. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 3–46.

78. Early and late mortality after myocardial infarction in men and women: prospective observational study / D. Griffith, K. Hamilton, J. Norrie, C. Isles // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, N 3. – P. 305–307.

79. Early changes of left ventricular filling pattern after reperfused ST-elevation myocardial infarction and doxycycline therapy: Insights from the TIPTOP trial // G. Cerisano, P. Buonamici, G. Parodi et al. // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 240. – P. 43–48.

80. Early measurements of plasma matrix metalloproteinase-2 predict infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction / L. Nilsson, J. Hallén, D. Atar et al. // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, N 1. – P. 31–36.

81. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial / G. Cerisano, P. Buonamici, R. Valenti et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 3. – P. 184–191.

82. Echocardiographic Predictors for Left Ventricular Remodeling after Acute ST Elevation Myocardial Infarction with Low Risk Group: Speckle Tracking Analysis /

H.M. Na, G.Y. Cho, J.M. Lee et al. // J Cardiovasc Ultrasound. – 2016. – Vol. 24, N 2. – P. 128–134.

83. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial / M.P. Hudson, P.W. Armstrong, W. Ruzyllo et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48, N 1. – P. 15–20.

84. Expert Review on the Prognostic Role of Echocardiography after Acute Myocardial Infarction / M. Prastaro, E. Pirozzi, N. Gaibazzi et al. // J Am Soc Echocardiogr. – 2017. – Vol. 30, N 5. – P. 431–443.

85. Feasibility, Reproducibility, and Agreement between Different Speckle Tracking Echocardiographic Techniques for the Assessment of Longitudinal Deformation / S. Buccheri, I. Monte, S. Mangiafico et al. // Biomed Res Int. – 2013. – P. e297895.

86. Fingleton, B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes / B. Fingleton // Biochim Biophys Acta. – 2017. – Vol. 1864 (11 Pt A). – P. 2036–2042.

87. Foulds, H.J.A. Cardiovascular dynamics of Canadian Indigenous peoples / H. J. A. Foulds, S.S.D. Bredin, D.E.R. Warburton // Int J Circumpolar Health. – 2018. – Vol. 77, N 1. – P. 1421351.

88. Frangogiannis, N.G. Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response / N.G. Frangogiannis // Curr Opin Physiol. – 2018. – Vol. 1. – P. 7–13.

89. Galli, A. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure / A. Galli, F. Lombardi // Cardiol Res Pract. – 2016. – P. 2579832.

90. Garcia, R.A. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart / R.A. Garcia, K.V. Go, F.J. Villarreal // Mol Cell Biochem. – 2007. – Vol. 300, N 1-2. – P. 159–169.

91. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural

extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function / S. Cimino, E. Canali, V. Petronilli et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 14, N 8 – P. 805–811.

92. Gorcsan, J. Echocardiographic assessment of myocardial strain / J. Gorcsan, H. Tanaka // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 58, N 14. – P. 1401–1413.

93. Halade, G.V. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation / G.V. Halade, Y.F. Jin, M.L Lindsey // *Pharmacol Ther*. – 2013. – Vol. 139, N 1. – P. 32–40.

94. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, N 4. – P. e29–322.

95. Higher levels of collagen and facilitated healing protect against ventricular rupture following myocardial infarction. / L. Fang, X.M. Gao, C.S. Samuel et al. // *Clin Sci (Lond)*. – 2008. – Vol. 115, N 3. – P. 99–106.

96. Human telomerase reverse transcriptase regulates MMP expression independently of telomerase activity via NF- κ B-dependent transcription / D. Ding, P. Xi, J. Zhou et al. // *FASEB J*. – 2013. – Vol. 27, N 11. – P. 4375–4383.

97. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain / M. Bertini, S.A. Mollema, V. Delgado et al. // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 104, N 4. – P. 480–485.

98. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP / J. Yu, P.C. Oh, M. Kim et al. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 8. – P.e0182829.

99. Increased activities of cardiac matrix metalloproteinases matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 are associated with mortality during the acute phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection / F.R. Gutierrez, M.M. Lalu, F.S. Mariano // *J Infect Dis*. – 2008. – Vol. 197, N 10. – P. 1468–1476.

100. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / S.W. van den Borne, J.P. Cleutjens, R. Hanemaaijer et al. // *Cardiovasc Pathol.* – 2009. – Vol. 18, N 1. – P. 37–43.

101. Inflammation in myocardial diseases / D.J. Marchant, J.H. Boyd, D.C. Lin et al. // *Circ Res.* – 2012. – Vol. 110, N 1. – P. 126–144.

102. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S.R. Seshasai, P. Gao et al. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 9. – P. 578–589.

103. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction / I.M. Seropian, C. Sonnino, B.W. Van Tassell et al. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2016. – Vol. 5, N 4. – P. 382–395.

104. Influence of Myocardial Ischemia Extent on Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / A.C. Dimitriu-Leen, A.J. Scholte, S. Katsanos et al. // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 119, N 1. – P. 1–6.

105. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibits vascular smooth muscle cell migration and proliferation / M. Myllärniemi, L. Calderon, K. Lemström et al. // *FASEB J.* – 1997. – Vol. 11, N 13. – P. 1119–1126.

106. Interleukin-33, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor [corrected] of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction / S. Guzel, O. Serin, E.C. Guzel et al. // *Korean J Intern Med.* – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 165–173.

107. Intervendor consistency and reproducibility of left ventricular 2D global and regional strain with two different high-end ultrasound systems / K. Shiino, A. Yamada, M. Ischenko et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 707–716.

108. Iyer, R.P. Using the laws of thermodynamics to understand how matrix metalloproteinases coordinate the myocardial response to injury / R.P. Iyer, M. Jung, M.L. Lindsey // *Metalloproteinases Med.* – 2015. – Vol. 2. – P. 75–82.

109. Johnson, J.L. Metalloproteinases in atherosclerosis / J.L. Johnson // *Eur J Pharmacol.* – 2017. – Vol. 816. – P. 93–106.

110. Kalam, K. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction / K. Kalam, P. Otahal, T.H. Marwick // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, N 21. – P. 1673–1680.

111. Kang, Q. N-terminal probrain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome / Q. Kang, Z. Wan, Z. Huang // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 55, N 1. – P. 78–84.

112. Killip, T. A survey of the coronary care unit: concept and results / T. Killip, J.T. Kimball // *Prog Cardiovasc Dis*. – 1968. – Vol. 11, N 1. – P. 45–52.

113. Koitabashi, N. Reverse remodeling in heart failure-mechanisms and therapeutic opportunities / N. Koitabashi, D.A. Kass // *Nat Rev Cardiol*. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 147–157.

114. Late Cardiac Remodeling After Primary Percutaneous Coronary Intervention – Five-Year Cardiac Magnetic Resonance Imaging Follow-up / T. Springeling, S.W. Kirschbaum, A. Rossi et al. // *Circ J*. – 2013. – Vol. 77. – P. 81–88.

115. Left ventricular function and functional recovery early and late after myocardial infarction: a prospective pilot study comparing two-dimensional strain, conventional echocardiography, and radionuclide myocardial perfusion imaging / S. Carasso, Y. Agmon, A. Roguin et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26, N 11. – P. 1235–1244.

116. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / J. Lacalzada, A. de la Rosa, M.M. Izquierdo et al. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 575–584

117. Left ventricular ejection fraction reassessment post-myocardial infarction: Current clinical practice and determinants of adverse remodeling / D.S. Chew, S.B. Wilton, K. Kavanagh et al. // *Am Heart J*. – 2018. – Vol. 198. – P. 91–96.

118. Left Ventricular Longitudinal and Circumferential Layer-Specific Myocardial Strains and Their Determinants in Healthy Subjects / J. Shi, C. Pan, D. Kong et al. // *Echocardiography*. – 2016. – Vol. 33, N 4. – P. 510–518.

119. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. / M. St John Sutton, D. Lee, J.L. Rouleau et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 20. – P. 2577–2582.

120. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] study group) / C. Savoye, O. Equine, O. Tricot et al. // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 98, N 9. – P. 1144–1149.

121. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity / K. Abozguia, G. Nallur-Shivu, T.T. Phan et al. // *Am Heart J*. – 2010. – Vol. 159, N 5. – P. 825–832.

122. Left ventricular twist: comparison between two- and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy volunteers / J. Andrade, L. D. Cortez, O. Campos et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 76–79.

123. Leischik, R. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography / R. Leischik, B. Dworrak, K. Hensel // *Open Cardiovasc Med J*. – 2014. – Vol. 8. – P. 102–109.

124. Liaudet, L. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction / L. Liaudet, N. Rosenblatt-Velin // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2013. – Vol. 5. – P. 86–104.

125. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice / P. Libby, M.P. Ridker, K.G. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 54, N 23. – P. 2129–2138.

126. Local Matrix Metalloproteinase 9 Level Determines Early Clinical Presentation of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction / T. Nishiguchi, A. Tanaka, A. Taruya et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2016. – Vol. 36, N 12. – P. 2460–2467.

127. Long-Term Effect of Hospital Pay for Performance on Mortality in England / S.R. Kristensen, R. Meacock, A.J. Turner et al. // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, N 6. – P. 540–548.

128. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction / C.L. Hung, A. Verma, H. Uno et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, N 22. – P. 1812–1822.

129. Lower, R. *Tractatus de Corde* / R. Lower. – London, UK: Oxford University Press, 1669.

130. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines / S. Windecker, R.A. Hernández-Antolín, G.G. Stefanini et al. // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10, Suppl T. – P. T23–31.

131. Maries, L. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) / L. Maries, I. Manitiu // *Cardiovasc J Afr.* – 2013. – Vol. 24, N 7. – P. 286–289.

132. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure / C. Passino, A. Barison, G. Vergaro et al. // *Clin Chim Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 29–38.

133. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction / W. Phatharajaree, A. Phrommintikul, N. Chattipakorn // *Can J Cardiol.* – 2007. – Vol. 23, N 9. – P. 727–733.

134. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart / P.Y. Cheung, G. Sawicki, M. Wozniak et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, N 15. – P. 1833–1839.

135. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? / E. E. Creemers, J. P. Cleutjens, J. F. Smits, M.J. Daemen // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 89, N 3. – P. 201–210.

136. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / O.S. Dhillon, S.Q. Khan, H.K. Narayan et al. // *Clin Sci (Lond).* – 2009. – Vol. 118, N 4. – P. 249–257.

137. Matrix metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 predict incident cardiovascular disease events and all-cause mortality in a population-based cohort / I. Kormi, M.T. Nieminen, A.S. Havulinna et al. // *Eur J Prev Cardiol.* – 2017. – Vol. 24, N 11. – P. 1136–1144.

138. Matrix Metalloproteinase-9 in the Culprit Coronary Artery and Myocardial No-Reflow / M. Dong, N. Mu, F. Ren et al. // *Am J Med Sci.* – 2015. – Vol. 350, N 5. – P. 352–356.

139. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction / D.R. Wagner, C. Delagardelle, I. Ernens et al. // *Card Fail.* – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 66–72.

140. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit / A.M. Romanic, C.L. Burns-Kurtis, B. Gout // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68, N 7. – P. 799–814.

141. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure / K.Y. DeLeon-Pennell, C.A. Meschiari, M. Jung, M.L. Lindsey // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2017. – Vol. 147. – P. 75–100.

142. [Measurement of ventricular twist by 2D speckle tracking early after acute myocardial infarction. Comparison between anterior and inferior infarction] / C. Blasen, A. Codreanu, F. Robert et al. // *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* – 2009. – Vol. 2. – P. 115–129.

143. Mele, D. Early Speckle-tracking Echocardiography Predicts Left Ventricle Remodeling after Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction / D. Mele, M. Nardoza, E. Chiodi // *Cardiovasc Echogr.* – 2017. – Vol. 27, N 3. – P. 93–98.

144. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers / J. Sánchez-Más, A. Lax, C. Asensio-López Mdel et al. // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 44, N 7. – P. 643–651.

145. Mori, S. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C.F. McTiernan // *Card Fail.* – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 314–325.

146. Mukau, L. A Critical Appraisal of the Evolution of ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Therapy and the Evidence Behind the Current Treatment Guidelines / L. Mukau // *American Journal of Clinical Medicine.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 15–36.

147. Multi-Biomarker Profiling and Recurrent Hospitalizations in Heart Failure / A. Bayes-Genis, J. Núñez, E. Núñez et al. // *Front Cardiovasc Med.* – 2016. – Vol. 3. – P. 37.
148. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction / C. Schernthaner, M. Lichtenauer, B. Wernly et al. // *J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 47, N 9. – P. 638–648.
149. Mythili, S. Diagnostic markers of acute myocardial infarction / S. Mythili, N. Malathi // *Biomed Rep.* – 2015. – Vol. 3, N 6. – P. 743–748.
150. Kercheva, M. Non-compact cardiomyopathy in elderly patient with acute primary anterior STEMI / M. Kercheva, V. Ryabov, T. Ryabova // *Eur J Heart Fail.* – Vol.19, Suppl.1. – 2017. – P. 356.
151. Noninvasive separation of large, medium, and small myocardial infarcts in survivors of reperfused ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive tissue Doppler and speckle-tracking echocardiography study / O. Gjesdal, T. Helle-Valle, E. Hopp et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2008. – Vol. 1, N 3. – P. 189–196.
152. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study / G.M. Felker, D. Whellan, W.E. Kraus et al. // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158, 4 Suppl. – P. 37–44.
153. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies / T.A. McDonagh, S. Holmer, I. Raymond et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, N 3. – P. 269–273.
154. O'Connor, C.M. Can we prevent heart failure with exercise? / C.M. O'Connor, T. Ahmad // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 24. – P. 2548–2549.
155. Obrastzow W.P. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens / W.P. Obrastzow, N.D. Straschenko // *Z Klin Med.* – 1910. – N 71. – P. 116–132.
156. Paiva, K.B.S. Matrix Metalloproteinases in Bone Resorption, Remodeling, and Repair / K.B.S. Paiva, J.M. Granjeiro // *Mol Biol Transl Sci.* – 2017. – Vol. 148. – P. 203–303.

157. Papadimitriou, L. Heart failure guidelines: What's new? / L. Papadimitriou, C.E. Hamo, J. Butler // Trends Cardiovasc Med. – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 316–323.

158. Pascual-Figal, D.A. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel / D.A. Pascual-Figal, J.L. Januzzi // Am J Cardiol. – 2015. – Vol. 2, N 115 (7 Suppl). – P. 3B–7B.

159. Pfeffer, M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. – 1990. – Vol. 81, N 4. – P. 1161–1172.

160. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / I.B. Squire, J. Evans, L.L. Ng et al. // J Card Fail. – 2004. – Vol. 10, N 4. – P. 328–333.

161. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L.L. Ng et al. // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 711–718.

162. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) / M.L. Fokkema, S.K. James, P. Albertsson et al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61, N 12. – P. 1222–1230.

163. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / S.J. Pocock, C.A. Ariti, J.J. McMurray et al. // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, N 19. – P. 1404–1413.

164. Prediction of infarct size using two-dimensional speckle tracking echocardiography in acute myocardial infarction / C. Doğan, Z. Bayram, Ö. Candan et al. // Echocardiography. – 2017. – Vol. 34, N 3. – P. 376–382.

165. Predictive utility of the changes in matrix metalloproteinase-2 in the early phase for left ventricular reverse remodeling after an acute myocardial infarction / T. Morishita, H. Uzui, Y. Mitsuke et al. // J Am Heart Assoc. – 2015. – Vol. 4, N.1, P. e001359.

166. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators / K.L. Lee, L.H. Woodlief, E.J. Topol et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, N 6. – P. 1659–1668.

167. Predictors of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction in Patients With a Patent Infarct Related Coronary Artery After Percutaneous Coronary Intervention (from the Post-Myocardial Infarction Remodeling Prevention Therapy [PRomPT] Trial) / L. Garber, T.C. McAndrew, E.S. Chung et al. // *Am J Cardiol*. – 2018. – Vol. 121, N 11. – P. 1293–1298.

168. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine / S. de Waha, I. Eitel, S. Desch et al. // *Trials*. – 2014. – Vol. 15. – P. 249.

169. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / J.A. Urbano-Moral, J.E. Lopez-Haldon, M. Fernandez et al. // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, N 15. – P. 1153–1159.

170. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial / I.S. Anand, T.S. Rector, M. Kuskowski et al. // *Circ Heart Fail*. – 2014. – Vol. 7, N 3. – P. 418–426.

171. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / O. Barbarash, O. Gruzdeva, E. Uchasova et al. // *Ann Lab Med*. – 2016. – Vol. 36, N 4. – P. 313–319.

172. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting / S.P. Costa, T.A. Beaver, J.L. Rollor et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2014. – Vol. 27, N 1. – P. 50–54.

173. Radosinska, J. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9 / J. Radosinska, M. Barancik, N. Vrbjar et al. // *Panminerva Med*. – 2017. – Vol. 59, N 3. – P. 241–253.

174. Raffetto, J.D. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease / J.D. Raffetto, R.A. Khalil // *Biochem Pharmacol.* – 2008. – Vol. 75, N 2. – P. 346–359.

175. Real-time rate imaging of the left ventricle by ultrasound / A. Heimdal, A. Staylen, H. Torp, et al. // *J. Amer. Soc. Echocardiography.* – 1998. – Vol. 11, N 11. – P. 1013–1019.

176. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D.D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski et al. // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124, N 1. – P. 40–47.

177. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 1–39.

178. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1989. – Vol. 2, N 5. – P.358–367.

179. Reduction of myocardial infarct size by doxycycline: a role for plasmin inhibition / M.O. Griffin, M. Jinno, L.A. Miles, F.J. Villarreal // *Mol Cell Biochem.* – 2005. – Vol. 270, N 1–2. – P .1–11.

180. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study / J. Sundström, J.C. Evans, E.J. Benjamin et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, N 23. – P. 2850–2856.

181. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodeling / P.G. Masci, J. Ganame, M. Francone et al.// *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 13. – P. 1640–1648.

182. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and

torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. / N. Ingels, D. Hansen, G. Daughters, et al. // *Circ Res.* – 1989. – Vol. 64, N 5. – P. 915–927.

183. Relationship between inflammatory markers and new cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction who underwent primary angioplasty / E. La Franca, M. Caruso, A. Sansone et al. // *Glob J Health Sci.* – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 48–54.

184. Remodeling of the infarct territory in the time course of infarct healing in humans / H.B. Hillenbrand, J. Sandstede, S. Störk et al. // *MAGMA.* – 2011. – Vol. 24, N 5. – P. 277–284.

185. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / P. Widimsky, W. Wijns, J. Fajadet et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 8. – P. 943–957.

186. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis / K. Rahimi, D. Bennett, N. Conrad et al. // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, N 5. – P. 440–446.

187. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial / P. Kohli, M.P. Bonaca, R. Kakkar et al. // *Clin Chem.* – 2012. – Vol. 58, N 1. – P. 257–266.

188. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis / J. Gravning, M.K. Smedsrud, T. Omland et al. // *Am Heart J.* – 2013. – Vol. 165, N 5. – P. 716–724.

189. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction / A.K. Shrivastava, H.V. Singh, A. Raizada, S.K. Singh // *EXCLI J.* – 2015. – Vol. 14. – P. 517–526.

190. Serum levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with acute myocardial infarction / J. Šímová, J. Škvor, D. Slovák et al. // *Folia Biol (Praha).* – 2013. – Vol. 59, T 5. – P. 181–187.

191. Shaw, S.M. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance / S.M. Shaw, D.J. Fox, S.G. Williams // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 130, N 3. – P. 319–325.
192. Short-term and long-term outcomes in 133,429 emergency patients admitted with angina or myocardial infarction in Scotland, 1990-2000: population-based cohort study / S. Capewell, N.F. Murphy, K. MacIntyre et al. // *Heart.* – 2006. – Vol. 92, N 11. – P. 1563–1570.
193. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome / S. Demyanets, W.S. Speidl, I. Tentzeris et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 4. – P. e95055.
194. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT / H. Skali, R. Gerwien, T.E. Meyer et al. // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2016. – Vol.9, N 5-6. –P. 421–428.
195. Song J.K. How Does the Left Ventricle Work? Ventricular Rotation as a New Index of Cardiac Performance / J.K. Song // *Korean Circ J.* – 2009. – Vol. 39, N 9. – P. 347–351.
196. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications / F. Torrent-Guasp, M. Ballester, G.D. Buckberg et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2001. – Vol. 122, N 2. – P. 389–392.
197. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. / C.S. Webb, D.D. Bonnema, S.H. Ahmed et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, N 10. – P. 1020–1027.
198. Speckle tracking analysis in intensive care unit: A toy or a tool? / A. D'Andrea, J. Radmilovic, D. Mele et al. // *Echocardiography.* – 2018. – Vol. 35, N 4. – P. 506–519.
199. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele et al. // *J Ultrasound Med.* – 2011. – Vol. 30, N 1. – P. 71–83.

200. Spinale, F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F. G. Spinale // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, N 4. – P. 1285–1342.

201. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability / M. Dandel, H. Lehmkuhl, C. Knosalla et al. // *Curr Cardiol Rev.* – 2009. – Vol. 5, N 2. – P. 133–148.

202. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle / A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad et al. // *Echocardiography.* – 1999. – Vol.16, N 4. – P.321–329.

203. Sumii, T. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats / T. Sumii, E.H. Lo // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, N 3. – P. 831–836.

204. Takeuchi, M. Evaluation of left ventricular function using left ventricular twist and torsion parameters / M. Takeuchi, Y. Otuji, R. M. Lang // *Curr Cardiol Rep.* – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 225–230.

205. Tandon, A. Structural insights into the binding of MMP9 inhibitors / A. Tandon, S. Sinha // *Bioinformation.* – 2011. – Vol. 5, N 8. – P. 310–314.

206. Tavakoli, V. Cardiac motion and strain detection using 4D CT images: comparison with tagged MRI, and echocardiography / V. Tavakoli, N. Sahba // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2014. – Vol. 30, N 1. – P. 175–184.

207. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States / S. Khera, D. Kolte, T. Gupta et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, N 18. – P. 1961–1972.

208. The Diagnostic Value of Global Longitudinal Strain (GLS) on Myocardial Infarction Size by Echocardiography: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Diao, Z. Yang, M. Ma et al. // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. e10082.

209. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study / L.

Galiuto, B. Garramone, A. Scarà et al. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, N 5. – P. 552–559.

210. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans et al. // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, N 2. – P. 507–532.

211. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. // Circulation. – 2012. – Vol. 126, N 16. – P. 2020–2035.

212. Total ischaemic time and 9-year outcomes in STEMI patients treated with pPCI / M. Polanska-Skrzypczyk, M. Karcz, P. Bekta et al. // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 184. – P. 184–189.

213. Total sitting time and risk of myocardial infarction, coronary heart disease and all-cause mortality in a prospective cohort of Danish adults / C.B. Petersen, A. Bauman, M. Grønbaek et al. // International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. – 2014. – Vol. 13. – P. 1–11.

214. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Predict Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction / J.F. Hsiao, C.M. Chung, C.M. Chu et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 12. – P. e0168109.

215. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography assessment of left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction and primary reperfusion / J. Liszka, M. Haberka, Z. Tabor et al. // Arch Med Sci. – 2014. – Vol. 10, N 6 – P. 1091–1100.

216. Two-dimensional speckle tracking echocardiography prognostic parameters in patients after acute myocardial infarction / M. Haberka, J. Liszka, A. Kozyra et al. // Echocardiography. – 2015. – Vol. 32, N 3. – P. 454–460.

217. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function / M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko et al. // S J Am Soc Echocardiogr. – 2004. – Vol. 17, N 10. – P. 1021–1029.

218. Updated standards and processes for accreditation of echocardiographic laboratories from The European Association of Cardiovascular Imaging: an executive summary / B.A. Popescu, A. Stefanidis, P. Nihoyannopoulos et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2014. – Vol. 15, N 11. – P. 1188–1193.

219. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction / M. Fertin, E. Dubois, A. Belliard et al. // *Am J Cardiol*. – 2012. – Vol. 110, N 2. – P. 277–283.

220. Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 levels in prediction of in-hospital mortality in patients who received emergent percutaneous coronary artery intervention following myocardial infarction / J.J. Zhu, Q. Zhao, H.J. Qu et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 62. – P. 105809–105818.

221. Validation of the Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator in a cohort from Boston / J. Lupón, J.L. Januzzi, M. de Antonio et al. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2015. – Vol. 68, N 1. – P. 80–81.

222. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention / T. Bochenek, K. Wita, Z. Tabor et al. // *Am Soc Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 24, N 12. – P. 1342–1348.

223. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. J. Wang, G.J. Tan, L.N. Han et al. // *J Geriatr Cardiol*. – 2017. – Vol.14, N 2. – P.135–150.