

Керчева Мария Анатольевна

**Изменения биомеханики сердца и профилактика развития неблагоприятного
ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным передним инфарктом
миокарда**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

Рябов Вячеслав Валерьевич,

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Семенова

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное

Юлия Владимировна

учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Северская клиническая больница, консультативно-диагностический центр №2, отделение первичной специализированной медицинской помощи, заведующая

Калюжина

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное

Елена Викторовна

образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация:

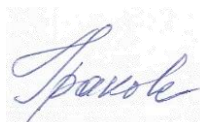
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" г. Кемерово.

Защита состоится 10 июня 2019 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул.Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____201__г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова Елена
Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфаркт миокарда (ИМ) – заболевание, занимающее значимое место в структуре инвалидизации и смертности населения. Широкое внедрение в рутинную клиническую практику экстренной реперфузионной терапии, современной дезагрегантной и антитромботической терапии, первичной и вторичной профилактики заболевания позволили значимо снизить смертность от ИМ (Roffi M. et al., 2015; Гарганеева А.А. и соавт., 2017; Ibanez B. et al., 2017). Однако однолетняя летальность больных, перенесших ИМ и подвергшихся эффективной реваскуляризации миокарда, составляет 8–15% (Fokkema ML et al., 2013; Pedersen F. et al., 2014; Эрлих А.Д. и соавт., 2018), а среди благополучно переживших ИМ 80% больных уже не возвращаются к прежней трудовой деятельности (Рожкова Т.И., 2011).

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из лидирующих причин смертности у пациентов с ИМ (Мареев В.Ю. и соавт., 2014; Тепляков А.Т. и соавт., 2015) и приводит к повторной госпитализации в течение первого года в 20% случаев (Mozaffarian D. et al., 2014; Haiyan Xu et al., 2016). Морфологическим субстратом для развития ХСН после перенесенного ИМ является развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) (Galli A. et al., 2016). 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 (Mele D., 2017; Cha M.J. et al., 2017). Однако оценка ФВ ЛЖ является оператор-зависимой и требует наличия опыта у исследователя, в связи с чем обладает невысокой межоператорской воспроизводимостью (Diao K et al., 2017). Более того, у 2/3 пациентов, госпитализированных с острым ИМ (ОИМ), благодаря своевременному лечению, ФВ ЛЖ находится в пределах нормальных значений (Choo E.H. et al., 2014; Hambraeus K. et al., 2012). Новая технология 2D speckle tracking эхокардиография позволяет анализировать биомеханику сердца в полуавтоматическом режиме (Joyce E. et al., 2014; Voigt J.U. et al., 2015). Наиболее перспективным показателем, отражающим нарушение систолической функции ЛЖ, является 2D глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (Smiseth O.A. et al., 2016; Mele D. et al., 2017). Ее оценка рекомендована к внедрению в рутинную клиническую практику, определены ее референсные значения (Voigt J.U. et al., 2015). 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 (Liszka J. et al., 2015).

Клеточно-молекулярная перестройка миокарда, происходящая в ответ на ОИМ,

несомненно, является основой развития неблагоприятного ЛЖР (van der Laan A.M. et al., 2012). 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 (Качковский М.А. и соавт., 2013; Nishiguchi T. et al., 2016; Barbarash O. et al., 2016; Morishita T. et al., 2017). 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 нереализованной, представляет большой интерес и может стать «шагом вперед» в развитии персонализированной медицины для пациентов с ИМ (Spinale F.G., 2006; Cerisano G. et al., 2014). Одним из препаратов, подавляющим синтез и активность матриксных металлопротеиназ (ММП), является доксициклин (Cerisano G. et al., 2014). Однако существующие в настоящее время данные относительно влияния доксициклина на активность ММП у больных ИМ на процесс ремоделирования сердца противоречивы (Griffin M.O. et al., 2005; Spinale F.G., 2006; Cerisano G. et al., 2014; Hudson M.P. et al., 2006).

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 фармакоингибирования доксициклином на их активность.

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 клиническое течение ИМ, сывороточные

маркеры сердечно-сосудистого гомеостаза и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца.

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 у 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 (NT-proBNP) происходила в разные сроки: sST2 нормализовался к 7-м суткам ИМ, NT-proBNP 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 ИМспСТ 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».

Методология и методы исследования

В качестве методологической базы диссертационной работы использованы научные труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения биомеханики ЛЖ, клеточно-молекулярной основы постинфарктного ремоделирования сердца, эффективности и безопасности применения адъювантного курса терапии доксициклином у пациентов с ОИМ. Диссертационное исследование проведено в несколько этапов. Для выполнения поставленных задач в период с марта по декабрь 2014 г. в исследование включили больных с острым ИМспСТ. Всем больным выполнялся стандартный объем клинико-лабораторных и инструментальных исследований и лечебных мероприятий. Для изучения структурно-функциональной перестройки сердца, биомеханики ЛЖ использовали серийный анализ ультразвуковых изображений ЛЖ с помощью технологии 2D speckle tracking эхокардиографии. Для оценки изменения сердечно-сосудистого гомеостаза в раннем и отдаленном периоде ИМ методом иммуноферментного анализа определена динамика сывороточных концентраций маркеров гемодинамического стресса, субклинического воспаления, деградации межклеточного матрикса. Для оценки влияния краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на клиническое течение ИМ изучили динамику сывороточных маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза и ее связь с изменениями биомеханики ЛЖ в ответ на применение данной терапии в ранний и отдаленный период. Анализ изменений параметров биомеханики ЛЖ, сердечно-сосудистого гомеостаза оценивали через 6 месяцев. Полученные данные обработаны

современными методами статистического анализа, позволяющими получать достоверные результаты.

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 (Севилья, 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 статья – англоязычная, опубликованная в сборнике трудов научной конференции «Новые оперативные технологии», который проиндексирован в базе 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-anamnestические, 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).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования

Дизайн исследования: проспективное, слепое, двойное, контролируемое, рандомизированное исследование «методом конвертов». В период с марта по декабрь 2014 г. в исследование включили 35 пациентов с острым первичным передним Q-ИМспST, последовательно поступивших в палату интенсивной терапии (ПИТ) НИИ кардиологии. Все пациенты добровольно дали информированное согласие на проведение исследований, предусмотренных протоколом, одобренным локальным этическим комитетом. Диагноз ИМ устанавливали на основании третьего универсального определения ИМ (Thygesen K. et al., 2013).

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: возраст до 75 лет, первичный передний Q-ИМспST, срок поступления в ПИТ и проведение реперфузионной терапии с обязательным выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) — первые 24 ч от начала заболевания. Критерии исключения: неудовлетворительная визуализация сердца при его ультразвуковом исследовании, острая сердечная недостаточность (ОСН) III–IV функциональный класс (ФК) по Т. Killip, частота сердечных сокращений (ЧСС) ниже 50 ударов в минуту, атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степени, постоянная форма фибрилляции предсердий, клапанные пороки сердца, декомпенсация ХСН (III–IV ФК по NYHA), тяжелая сопутствующая патология, отказ пациента от проведения необходимых исследований. В качестве экстренной реперфузионной терапии применяли тромболитическую терапию (ТЛТ) либо первичную коронарную ангиопластику согласно существующим рекомендациям по ведению пациентов с ИМспST (Thygesen K. et al., 2013). В случае успешной фармакологической реперфузии, ЧКВ проводилось в течение первых 24 ч от начала заболевания. Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям. Анализ биомеханики сердца проводился с помощью трансторакальной эхокардиографии и технологии 2D speckle tracking эхокардиографии на 3-и (T2), 7-е (T3), 14-е (T4) сутки и через 6 месяцев ОИМ (T5). В те же

сроки, а также дополнительно в 1-е сутки (Т1) ИМ определяли сывороточные уровни маркеров деградации межклеточного матрикса (ММП-2, 3, 9), гемодинамического стресса (NT-proBNP, sST2), субклинического воспаления (интерлейкин (ИЛ)-1 β , высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ)) у 31 пациента, выбранных случайным образом. После включения 21 пациента, выбранного случайным образом, они были рандомизированы «методом конвертов»

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные больных (n=35)

Показатели	М $\pm$ SD, n (%)
Возраст (лет) / возраст <50 лет, n(%)	58,5 $\pm$ 10,2 / 6(18)
Мужской пол	27(77)
Коронарный стаж: отсутствует/до года/1–3 года	18(54)/6(18)/11(28)
Предынфарктная стенокардия	19(54)
Факторы риска ИБС	
Курение/Ожирение/АГ	22(64)/15(53)/25(71)
Дислипидемия/СД/Отягощенный семейный анамнез	24(70)/10(33)/15(43)
Сопутствующие заболевания	
Заболевания легких	7(20)
Заболевания ЖКТ	14(42)
Заболевание почек	11(34)
Заболевания нервной системы	12(36)
ИСКА (ПНА, I ДА)	34(97)/1(3)
1-, 2-, 3-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 $\pm$ 3,1
Время реперфузии – первые 3/3–6/>6 ч.	11(32)/14(40)/10(28)
Полная реваскуляризация	18(51)
ОСН при поступлении (ФК по Т.Killip – I, II, III)	32(91)/1(3)/2(6)
АД, ЧСС при поступлении в ПИТ	
АД систолическое/АД диастолическое мм рт. ст	129,3 $\pm$ 19,0/78,8 $\pm$ 14,9
ЧСС, ударов в минуту	81,9 $\pm$ 17,8
Лечение на госпитальном этапе (1-е сутки)	
АСК+клопидогрель/АСК+тикагрелол	25(71)/ 10(29)
иАПФ	19(54)
БАБ	32(91)
Статины	35(100)
Частота наступления неблагоприятных ССС через 6 месяцев	
ОИМ (рецидив)/Повторный ИМ	1(3)/1(3)
ХСН $\geq$ II	14(40)
ИБС, стенокардия напряжения $\geq$ II ФК	15(45)
Примечание: АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, АСК – ацетилсалициловая кислота, БАБ – бета-адреноблокаторы, ДА – диагональная артерия, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПНА – передняя нисходящая артерия, СД – сахарный диабет, ССС – сердечно-сосудистые события.	

на две группы: пациенты, получающие стандартную терапию ИМ, и пациенты, получившие доксициклин (Юнидокс Солютаб «Astellas», 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 суток) в дополнение к стандартной терапии ИМ (11 пациентов) сразу после открытия конверта. Отмена препарата осуществлялась однократно, на 5-е сутки в связи с появлением кожных высыпаний у пациента. Клинико-anamnestическая характеристика больных отражена в таблице 1.

Среди ранних осложнений наиболее часто встречались НРС и ОЧН (в 9% ФК> I), ФК ХСН $\geq$ II (NYHA) при выписке наблюдался у 4 пациентов (11%).

Методы исследования

Наблюдение за пациентами осуществляли в течение периода их нахождения в стационаре ($13,5 \pm 5,5$ койко-дней), также через 6 месяцев после перенесенного ОИМ пациентов приглашали на контрольный визит, во время которого оценивали клиническое состояние больных (наличие стенокардии, ХСН, качество жизни, комплаентность к терапии, частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) и течение заболевания (осложнения, частота коронарных событий, летальные исходы), регистрировали АД, ЧСС, проводили УЗИ сердца, забирали образцы плазмы для определения ранее обозначенных маркеров.

Эхокардиография

Исследование было выполнено на ультразвуковой системе «Vivid E9» с синхронизированной электрокардиограммой (ЭКГ) на аппарате Bosotron-2 ("Bosch+Sohn", Германия) и секторным матриксным датчиком M5S-D 1,7-4,6 МГц. Регистрировали цифровые сигналы динамического изображения сердца по короткой оси на уровне митрального клапана (МК) и папиллярных мышц, из апикальной позиции – 4-, 5- и 2-камерные изображения. Все измерения проводили не менее, чем в 3 сердечных циклах с последующим усреднением данных. Вся полученная информация сохранялась в памяти аппарата для последующей обработки в off-line режиме на станции EchoPac 113 (GE, Healthcare). Оценку структурно-функционального состояния ЛЖ проводили согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии (Lang, 2012). 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 (Markov V.A. et al., 2014). Затем данные с целью оценки межоператорской воспроизводимости результатов были проанализированы в разные временные промежутки двумя исследователями.

Оценку показателей биомеханики ЛЖ проводили на рабочей станции «EchoPAC» в режиме off-line 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 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. Срез на уровне МК ЛЖ включал кончики створок МК, а верхушечный срез был дистальнее папиллярных мышц. Достоверные данные также были обеспечены наличием адекватного и устойчивого сигнала ЭКГ с отчетливо различимыми зубцами QRS и P соотношения показателей движения и деформации с фазами сердечного цикла. После чего программное обеспечение (ПО) анализировало данные в полуавтоматическом режиме, разделяя зону интереса на 6 сегментов и генерируя кривые деформации для каждого сегмента, рассчитывая от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. Для каждого сегмента миокарда деформация и ее скорость рассчитывались в двух направлениях: продольные и радиальные параметры для верхушечных позиций и циркулярные и радиальные параметры для парастеральных позиций (Алехин, 2012). 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 (Voigt J.U. et al., 2015). Ротацию и ее скорость изучали из парастерального 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 ЛЖ. Референсные значения показателей технологии 2D speckle tracking эхокардиографии, за исключением величины 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, равной от $-17,3$ и до $-21,5^{\circ}$ (Lang M. et al., 2012), в настоящий момент не определены, поэтому полученные нами данные анализировали относительно опубликованных референсных значений здоровых добровольцев (Abozguia K. et al., 2010; Voigt J.U. et al., 2015). Согласно этим данным, 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 $20,1^{\circ}$.

Определение маркеров субклинического воспаления, деградации межклеточного матрикса и биомеханического стресса

Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» двух типов: с активатором свертывания диоксидом

кремния (для получения сыворотки) и антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (для получения плазмы). Для получения сыворотки кровь инкубировали при комнатной температуре в течение 20–30 мин до образования сгустка и в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об/мин при комнатной температуре. Для получения плазмы – сразу центрифугировали. Полученную сыворотку и плазму декантировали, аликвотировали микропробирки и замораживали при температуре -40°C до проведения анализа. Определение концентрации ИЛ-1 β осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов «Human IL-1 beta», фирмы-производителя «eBiosciens», Австрия (референсные значения 0–5 пг/мл); концентрации СРБ — с использованием набора «CRPhs», BIOMERICA, Австрия (референсные значения 0,068–5,0 мг/л); NT-proBNP — определяли тест-системой NT-proBNP, «Biomedica» (референсные значения 0–125 пмоль/л); уровень ММП-2 и ММП-9 — с помощью наборов «Total MMP-2», «Human MMP-9», «R&D System» (референсные значения для ММП-2 139–356 нг/мл, ММП-9 169–705 нг/мл); ММП-3 — с использованием тест-системы «AESKULISA®MMP-3», «AESKU.DIAGNOSTICS», (референсные значения женщины 0–20 нг/мл, мужчины 0–40 нг/мл); тканевые ингибиторы ММП (ТИМП)-1 — с использованием тест-системы «Platinum Elisa», eBiosciens, Австрия (референсные значения 11–743 нг/мл); sST2 — с использованием набора «The Presage® ST2 Assay®», Critical Diagnostics, США (референсные значения 0–35 нг/мл); С-терминальный телопептид — с использованием тест-системы «CTX-I ELISA» (референсные значения мужчины 0,11–0,74, женщины 0,11–0,73 нг/мл). 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).

Статистическая обработка материала

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 зависимостей 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 (Glantz, 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Межоператорская воспроизводимость параметров технологии 2D speckle tracking эхокардиографии у больных с острым инфарктом миокарда

Для оценки межоператорской воспроизводимости технологии 2D speckle tracking эхокардиографии использовали метод Блэнда-Альтмана, корреляционный анализ (Таблица 2).

Таблица 2. Межоператорская воспроизводимость параметров трансторакальной эхокардиографии и технологии 2D speckle tracking (n=24)

Показатель	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Коэффициент вариации, %	Коэффициент корреляции	p
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
Примечание: ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечный-диастолический объем, КСО – конечный-систолический объем, ФВ – фракция выброса.					

Сравнили данные 24 больных, выбранных случайным образом, проанализированные двумя специалистами в разные временные промежутки – врачом ультразвуковой диагностики (стаж работы 10 лет, отсутствие информации о клинической картине болезни) и аспирантом (Керчевой М.А.). Наличие наименьшего систематического расхождения и коэффициента вариации, наибольшей силы корреляции между измерениями двух операторов указывает на то, что показатели 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ обладают наилучшей межоператорской воспроизводимостью, что сопоставимо с результатами других исследователей (Shi J. et al., 2015, Shiino K. et al., 2017).

Таким образом, среди параметров биомеханики сердца показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении обладает наилучшей межоператорской воспроизводимостью.

2. Изменение биомеханики сердца у больных с острым инфарктом миокарда в ранние и отдаленные сроки

Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии представлена в таблице 3. Увеличение КДО и КСО ЛЖ выявлено относительно госпитального периода ИМ к 6-месячному периоду наблюдения, ФВ ЛЖ к этому сроку снизилась, что отражало прогрессирование систолической дисфункции в отдаленный период ИМ (Markov V.A. et al., 2014; Galli A. et al., 2016). Насосная функция ЛЖ к 6-месячному периоду наблюдения улучшилась, однако если ударный индекс (УИ) значительно вырос к 14-м суткам и был в пределах нормы, сердечный индекс (СИ) так и не достиг нормальных значений, несмотря на его увеличение к 7-м суткам (Таблица 3).

Таблица 3. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии у больных инфарктом миокарда в раннем и отдаленном 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
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±0,3 1,0–2,1	1,5±0,3 1,0–2,1	1,4±0,3 1,0–2,1	1,4±0,3 1,0–2,1

Примечание: На первой строке ячейки представлены М±SD, на второй – минимальное–максимальное значения. ° – достоверность различий относительно временной точки Т4, *–относительно временной точки Т5 при р <0,05. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, СИ – сердечный индекс, УИ – ударный индекс, V ЛП – объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела.

Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии отражена в Таблице 4.

Таблица 4. Динамика показателей биомеханики сердца у больных инфарктом миокарда в раннем и отдаленном периоде (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 -25,0– -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 Т2 с остальными временными точками при р<0,05, # – относительно временной точки Т4 с остальными временными точками. ЛЖ – левый желудочек.

Показатель 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении улучшился к

14-м суткам, достигнув нормальных значений у 42% больных, что, вероятно, обусловлено наличием своевременной реперфузии и восстановлением «оглушенного» миокарда (D'Andrea A. et al., 2018; Kalam K. et al., 2014). Ориентируясь на существующие референсные значения показателя, выделили группы с величиной показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении на 3-и сутки более -15% и менее -15%. В группе с величиной показателя менее -15% выявлено значимое улучшение показателя к 14-м суткам ИМ: $-16,9 \pm 0,8$ (Т2); $-17,2 \pm 1,9$ (Т3); $-19,6 \pm 1,5\%$ (Т4) ($p=0,038$). Показатели апикальной и базальной ротации ЛЖ и его скручивания значимой динамики в течение всего периода наблюдения не показали, будучи при поступлении в пределах референсных значений более, чем у 90% исследуемых. Подобная динамика была выявлена и у их систолических скоростных характеристик. Однако систолическая скорость базальной ротации ЛЖ выросла к 6-месячному периоду наблюдения, а систолическая скорость апикальной ротации ЛЖ, увеличившись к 14-м суткам, затем снизилась к 6-месячному периоду наблюдения, оставаясь в пределах референсных значений у всех исследуемых пациентов.

Таким образом, изменение биомеханики сердца в ранние сроки ИМ отражается в улучшении к 14-м суткам 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и систолической скорости апикальной ротации ЛЖ. Поздние сроки ИМ характеризуются ухудшением скоростных характеристик ротации верхушки и основания ЛЖ в систолу.

3. Ремоделирование левого желудочка и параметры биомеханики сердца у больных с острым инфарктом миокарда в ранние и отдаленные сроки

Стоит отметить, что после включения пациентов в исследование, по данным трансторакальной эхокардиографии был выявлен 1 пациент с кардиомиопатией и 1 пациент с умеренным аортальным стенозом, из анализа ЛЖР их исключили. Развитие раннего ЛЖР было выявлено у 17 пациентов (лжр+). По клинико-анамнестическим данным группы с/без развития раннего ЛЖР были отличны между собой только по времени реперфузии $5,5 \pm 3,6$ против $3,9 \pm 2,2$ ч. В группе с отсутствием раннего ЛЖР (лжр-) отмечено улучшение ИНЛС ЛЖ с 3-х к 7-м суткам от $1,3 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,4$ балла и 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении с 3-х к 14-м суткам от $-11,9 \pm 3,7$ до $-14,8 \pm 4,0$. Также в группе лжр- отмечены большие величины показателей систолической скорости апикальной $92,0 \pm 29,6$ против $73,6 \pm 36,1^\circ/\text{с}$ и базальной $-48,8 \pm 17,3$ против $-65,1 \pm 30,4^\circ/\text{с}$ ротации на 14-е сутки ИМ, чем в группе лжр+, что указывает на восстановление сократительной функции ЛЖ в группе лжр- в ранний постинфарктный период (Geyer H. et al., 2010). Из 33 исследуемых больных развитие позднего неблагоприятного ЛЖР отмечено у 14 человек (ЛЖР+), 19 человек – ЛЖР-. По клинико-анамнестическим характеристикам группы отличались по коронарному стажу больных $75,0 \pm 51,4$ (ЛЖР+) против $40,2 \pm 44,7$ (ЛЖР-) месяцев и по количеству пациентов с полной реваскуляризацией миокарда 10

пациентов (71%) в группе ЛЖР+ против 8 (42%) в группе ЛЖР-. 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: от $-11,9 \pm 3,7$ до $-14,8 \pm 4\%$ и снижения значения ИНЛС ЛЖ к 7-м суткам, продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения: $1,3 \pm 0,2$ (Т2), $1,4 \pm 0,4$ (Т3), $1,2 \pm 0,3$ (Т5). В группе ЛЖР+, напротив, сократительная функция миокарда ЛЖ была снижена, выявлено снижение ФВ ЛЖ относительно 14-х суток к 6-месячному периоду наблюдения: от $57,3 \pm 9,1$ до $54,6 \pm 8,5\%$ и увеличение абсолютного значения 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении относительно 7-х суток к 6-месячному периоду наблюдения: от $-12,5 \pm 3,5$ до $-11,9 \pm 2,9\%$. Скоростные характеристики апикальной $73,6 \pm 36,1$ против $73,6 \pm 36,1^\circ/\text{с}$ и базальной $-65,1 \pm 30$ против $-48,8 \pm 17,3^\circ/\text{с}$ ротации ЛЖ в группе ЛЖР+ к 14-м суткам были значимо хуже, чем в группе ЛЖР-.

Таким образом, среди всех изученных нами показателей биомеханики сердца, сниженная величина показателя 2D глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении к 3-м суткам и отсутствие ее улучшения к 14-м суткам ИМ ассоциирована с развитием позднего неблагоприятного ЛЖР у пациентов с острым первичным передним Q-ИМспST.

4. Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса, системного воспаления у больных с острым инфарктом миокарда в ранние и отдаленные сроки

Динамика всех исследуемых нами маркеров носила разнонаправленный характер (Таблица 5, Рисунок 1, 2).

Таблица 5. Динамика сывороточного уровня маркеров деградации межклеточного матрикса, гемодинамического стресса и субклинического воспаления у больных инфарктом миокарда в раннем и отдаленном периоде (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±217,3	959,7±330,3	1042,9±321,7	872,6±282,5
ММП-9/ТИМП-1	0,6 0,1–1,6	0,8* 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	1,0 0,7–2,1	0,9# 0,5–1,6	0,9 0,2–3,7	0,7 0,3–1,8	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

Примечание: при нормальном распределении на первой строке ячейки представлены $M \pm SD$, 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. Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно временной точки T1, # – относительно временной точки T4, † – относительно временной точки T5.

За весь период наблюдения выявлено повышение сывороточного уровня единственного маркера — ММП-3, уровень которого в момент поступления был в пределах нормы у всех пациентов (Таблица 5). Отмечено снижение сывороточного уровня ММП-9 (Рисунок 2) и ИЛ-1β (Рисунок 1) в ранний постинфарктный период. Уровень ММП-9 продолжал также снижаться и к 6-месячному периоду наблюдения, как и величина СРБ (Таблица 4). На момент поступления в стационар сывороточный уровень ММП-9 был повышен у 41%, СРБ — у 46% пациентов, уровень ИЛ-1β был в пределах референсных значений у всех пациентов. Сывороточный уровень маркера sST2, повышенный на момент поступления в 75% случаев, значительно снижался с 1-х суток до 6-месячного периода наблюдения (Рисунок 1), наиболее интенсивно снизившись в 2,5 раза с 1-х суток до 7-х и достигнув референсных значений у 86% исследуемых. Уровень NT-proBNP напротив снижался 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 (Рисунок 2), оставаясь выше референсных значений у 65% исследуемых. Выявлена прямая связь величины маркера sST2 ($r=0,46$) и СРБ ($r=0,5$) при поступлении со стандартными маркерами некроза миокарда (Тропонин I, максимальный сывороточный уровень $46,3 \pm 39$ нг/мл).

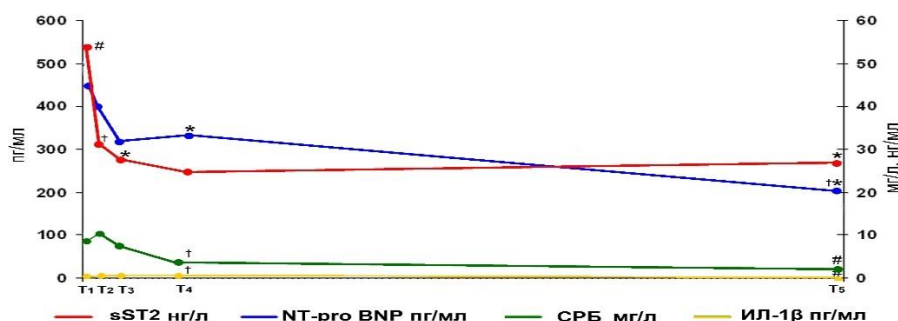


Рисунок 1. Динамика сывороточных уровней маркеров субклинического воспаления и гемодинамического стресса в ранний и отдаленный период инфаркта миокарда

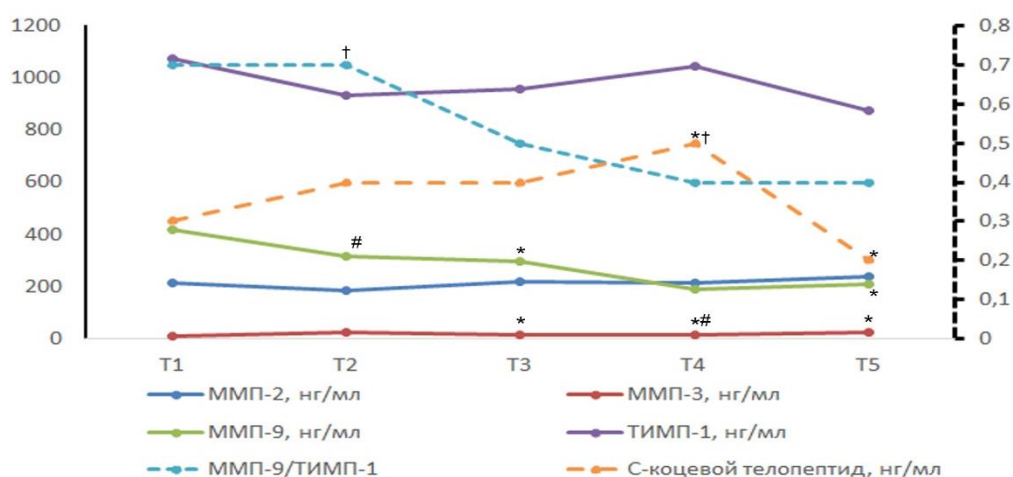


Рисунок 2. Динамика сывороточных уровней маркеров деградации межклеточного матрикса

Затем 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 СРБ ($r=0,8$) и NT-proBNP ($r=0,6$) и дельтой КСО ЛЖ, а также между КДО ЛЖ и уровнем ММП-9 к 6-месячному периоду наблюдения ($r=0,5$). 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).

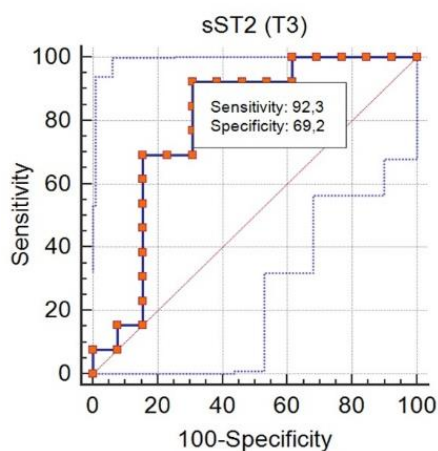


Рисунок 3. Кривая ROC для sST2 на 7-е сутки инфаркта миокарда и развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка

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 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, выявлена разнонаправленная динамика маркеров сердечно-сосудистого гомеостаза. Повышенные на момент поступления сывороточные уровни маркеров гемодинамического стресса снижались – соответственно sST к 7-м суткам ИМ, NT-proBNP к 6-месячному периоду наблюдения. 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. 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. С развитием позднего неблагоприятного ЛЖР связаны повышенные значения сывороточного уровня sST2 к 7-м суткам ИМ.

5. Влияние краткосрочного курса адъювантной терапии доксициклином на клиническое течение инфаркта миокарда и процессы структурно-функциональной перестройки миокарда сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда

Клинико-anamnesticheskie данные пациентов согласно дополнительному назначению доксициклина к стандартной терапии ИМ представлены в таблице 6.

Таблица 6. Клинико–anamnesticheskie данные больных инфарктом миокарда в зависимости от назначения доксициклина (n=21)

Показатели	Докси+ (n=11) M$\pm$SD, n, %	Докси– (n=10) M$\pm$SD, n, %
Возраст, годы	58,8 $\pm$ 7,4	61,4 $\pm$ 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%)
1-/2-/3-сосудистое поражение КА	8(72%)/3(28%)/0(0%)	9(90%)/1(10%)/0(0%)
Тромболизис+ЧКВ	9(81%)	5(50%)
Время реперфузии, ч	5,3±4,6	4,8±2,25
Полная реваскуляризация	7(63%)	9(90%)
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, КА – коронарные артерии, СД – сахарный диабет, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.		

При дополнительном назначении доксициклина (Докси+) сывороточный уровень ММП-3 повышался с 1-х суток к 7-м: от 11 ± 4 до 22 ± 11 нг/мл, продолжая свой рост до 6-месячного периода наблюдения до 23 ± 8 нг/мл, сывороточный уровень С-концевого телопептида снижался с 1-х суток к 6-месячному периоду наблюдения: от $0,6 \pm 0,5$ до $0,2 \pm 0,1$ нг/мл, как и уровень СРБ с 3-х суток к 14-м: от 8 ± 3 до 4 ± 3 мг/л, что, вероятно, указывает на подавление воспалительной реакции доксициклином (Рисунок 1). Динамика сывороточного уровня ММП-9 отсутствовала.

В группе с назначением стандартной терапии ИМ (Докси-) отмечено повышение сывороточного уровня ММП-2 с 7-х суток к 6-месячному периоду наблюдения: от 216 ± 101 до 301 ± 143 нг/мл, снижение сывороточного уровня ММП-9: от 727 ± 716 до 186 ± 133 нг/мл и СРБ: от 9 ± 2 до $3 \pm 2,8$ мг/л с 1-х суток к 6-месячному периоду наблюдения. Также в этой группе соотношение ММП-9/ТИМП-1 намного ниже на 3-и и 7-е сутки, чем в группе Докси+: $0,6 \pm 0,4$ против $0,9 \pm 0,6$ и $0,2 \pm 0,1$ против $1,0 \pm 0,9$ (Рисунок 4).

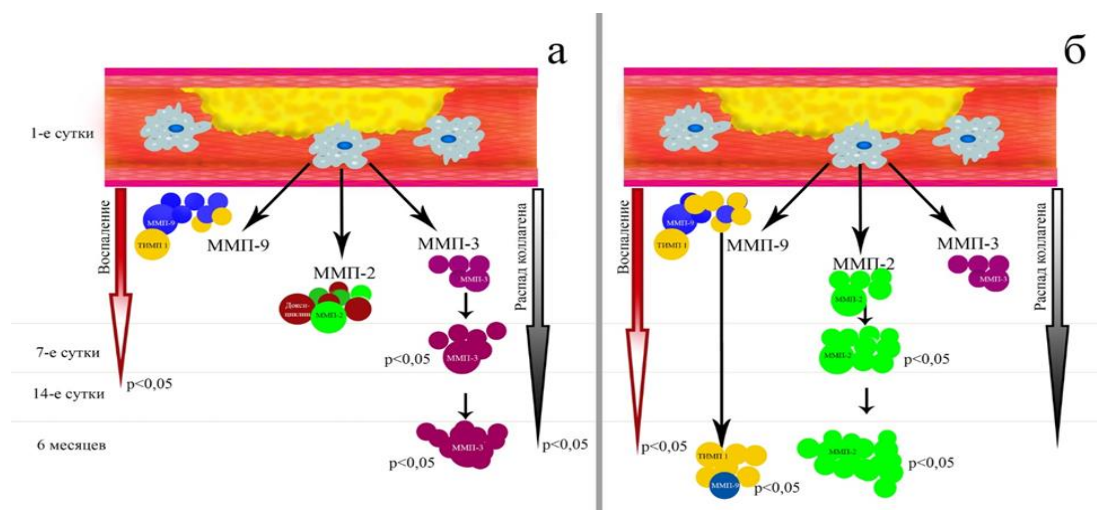


Рисунок 4. 4а – Динамика маркеров деградации межклеточного матрикса и субклинического воспаления при дополнительном назначении доксициклина (n=11), 4б – на фоне стандартной терапии инфаркта миокарда (n=10)

Конечный-диастолический объем ЛЖ в группе Докси+ был значимо больше через 6 месяцев ИМ, чем в группе Докси-: $131,4 \pm 24,6$ против $106,8 \pm 21,8$ мл, а КСО ЛЖ на 7-е, 14-е сутки и через 6 месяцев ИМ: $60,9 \pm 14,8$ против $45,0 \pm 17,7$ мл (Т3), $61,4 \pm 16,9$ против $43,9 \pm 15,1$ мл (Т4), $67,0 \pm 16,5$ против $46,0 \pm 13,0$ мл (Т5). Однако Δ КДО и КСО ЛЖ в группах в ранний и отдаленный период ИМ значимо не различались.

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

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 левого желудочка. 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 ремоделирования левого желудочка 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 с 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. Адьювантный 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Керчева, М.А. Динамика показателей стандартной и 2D speckle эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / **Керчева М.А.**, Рябова Т.Р., Рябов В.В., Карпов Р.С. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 43–47.
2. Керчева, М.А. Изменение биомеханики сердца в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным 2D speckle tracking эхокардиографии / **Керчева М.А.**, Рябова Т.Р., Рябов В.В., Карпов Р.С. // Российский кардиологический журнал. – 2016 – № 12. – С. 12–17.
3. Керчева, М.А. Динамика показателей стандартной эхокардиографии и методики 2D SPECKLE TRACKING в отдаленные сроки после острого первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / **Керчева М.А.**, Рябова Т.Р., Рябов В.В., Карпов Р.С. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 6. – С. 63–71.
4. Керчева, М.А. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции

и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента / **Керчева М.А.**, Рябова Т.Р., Гусакова А.М. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 31–35.

5. Керчева, М.А. Влияние доксицилина 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.

6. 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» №2662093.

7. Kercheva, M. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain in patients with acute primary anterior STEMI / **Kercheva M.**, Ryabova T., Ryabov V., Karpov R. // Proceedings of the 5th International Scientific Conference «New Operational Technologies», 29–30 September 2015. – 2015. – Vol. 1688. – doi: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4936060>.

8. Керчева, М.А. Межоператорская воспроизводимость и динамика global longitudinal strain у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Рябов В.В., **Керчева М.А.**, Рябова Т.Р., Гомбожапова А.Э., Марков В.А., Карпов Р.С. // Тезисы докладов VI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2015. – С.134.

9. Керчева, М.А. Динамика global longitudinal strain у больных острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента st / **М.А. Керчева** // Материалы 4-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2015. – С.94.

10. Kercheva, M. Dynamics of global left ventricular two dimensional strain in primary anterior STEMI patients / V. Ryabov, **M. Kercheva**, T. Ryabova // Heart Failure 2015 – 2nd World Congress on Acute Heart Failure (Abstract), 23–26 May 2015. – Seville.

11. Керчева, М.А. Клинический случай некомпактного миокарда у пациента с острым первичным передним Q-инфарктом миокарда с подъемом сегментом ST / **Керчева М.А.** // Материалы Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации». – Рязань, 2016. – С. 187.

12. Kercheva, M. The late dynamics of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography in primary anterior STEMI patients / **M. Kercheva**, V. Ryabov, T. Ryabova,

R. Karpov // Acute Cardiovascular Care (Abstract), 15–17 October 2016. – Lisbon.

13. Kercheva, M. Early dynamics of serum levels biomarkers in primary anterior STEMI patients / **M. Kercheva**, V. Ryabov, T. Suslova, T. Ryabova, R. Karpov // Acute Cardiovascular Care (Abstract), 15–17 October 2016. – Lisbon.

14. Kercheva, M. Dynamics of serum levels of matrix metalloproteinases in primary anterior STEMI patients / V. Ryabov, **M. Kercheva**, T. Suslova, A. Gusakova, T. Ryabova, V. Markov, R. Karpov // Frontiers in Cardiovascular Biology (Abstract), 8–10 July 2016. – Florence.

15. Kercheva, M. Biomarkers of systemic inflammation, hemodynamic stress, degradation of the extracellular matrix and adverse left ventricular remodeling in primary anterior STEMI patients / **M. Kercheva**, T. Ryabova, A. Gusakova, V. Ryabov // Heart Failure 2017 – 4 World Congress on Acute Heart Failure (Abstract), 29 April–02 May 2017. – Paris.

16. Kercheva, M. Non-compact cardiomyopathy in elderly patient with acute primary anterior STEMI / **M. Kercheva**, T. Ryabova, M. Gulya, V. Ryabov // Heart Failure 2017 – 4 World Congress on Acute Heart Failure (Abstract), 29 April–02 May 2017. – Paris.

17. Керчева, М.А. Влияние доксицилина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Гусакова А.М., **Керчева М.А.**, Рябов В.В., Рябова Т.Р. // Сборник тезисов по материалам Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 453.

18. Керчева, М.А. Сывороточный уровень стимулирующего фактора роста и постинфарктное ремоделирование сердца / Гусакова А.М., **Керчева М.А.**, Рябова Т.Р., Суслова Т.Е., Рябов В.В. // Сборник тезисов по материалам Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 726.

19. Kercheva, M. Doxycycline therapy and markers of degradation of extracellular collagen matrix in patients with acute primary anterior STEMI / **M. Kercheva**, T. Ryabova, A. Gusakova, T. Suslova, V. Ryabov // Acute Cardiovascular Care (Abstract), 3–5 March 2018. – Milan.

20. Kercheva, M. Soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation / **M. Kercheva**, T. Ryabova, T. Suslova, A. Gusakova, V. Ryabov // Acute Cardiovascular Care (Abstract), 3–5 March 2018. – Milan.

21. Kercheva, M. Adverse left ventricular remodeling and the serum levels of matrix metalloproteinases, biomarkers of myocardium dysfunction and inflammation in patients with acute primary anterior STEMI / **M. Kercheva**, A. Gusakova, T. Ryabova, V. Ryabov // Frontiers in Cardiovascular Biology (Abstract), 20–22 April 2018. – Vienna.

22. Керчева, М.А. Синдром Бругада под маской острого коронарного синдрома / **Керчева М.А.**, Т.Р. Рябова, А.М. Гусакова, В.В. // Сборник тезисов по материалам Форума

молодых кардиологов и всероссийской научной сессии молодых ученых «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» – Кемерово, 1-2 июня 2018. – С. 35.

23. Керчева, М.А. Роль маркеров гемодинамического стресса в развитии неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / **М.А. Керчева**, Д.А. Воробьева, С.В. Демьянов, В.В. Рябов // Сборник тезисов по материалам Форума молодых кардиологов и всероссийской научной сессии молодых ученых «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии» – Кемерово, 1–2 июня 2018. – С. 36.

24. Керчева, М.А. Мультимаркерный подход в прогнозировании развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / **Керчева М.А.**, Гусакова А.М., Рябова Т.Р., Рябов В.В., Сулова Т.Е. // Сборник тезисов по материалам Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2018. – С. 813.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АСК – ацетилсалициловая кислота

БАБ – бета-адреноблокаторы

ДА – диагональная артерия

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

ИМТ – индекс массы тела

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖР – ремоделирование левого желудочка

ЛП – левое предсердие

МК – митральный клапан

ММП – матриксная металлопротеиназа

НРС – нарушение ритма сердца
ОСН – острая сердечная недостаточность
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПНА – передняя нисходящая артерия
ПО – программное обеспечение
СД – сахарный диабет
СИ – сердечный индекс
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИМП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
ТЛТ – тромболитическая терапия
УИ – ударный индекс
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное вмешательство
ЧСС – частота сокращения сердца
ЭКГ – электрокардиограмма
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
sST2 – сывороточный уровень стимулирующего фактора роста
V ЛП – объем левого предсердия

Научное издание

Керчева Мария Анатольевна

**Изменения биомеханики сердца и профилактика развития неблагоприятного
ремоделирования левого желудочка у больных острым первичным передним инфарктом
миокарда**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 10.04.2019. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,3.

Тираж 100 экз. Заказ.

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.

Тел. (3822) 533018.