

На правах рукописи

Букатов Владислав Владимирович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА
В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

3.1.20 – Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Белгород 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, доцент **Осипова Ольга Александровна**

Официальные оппоненты:

Шварц Юрий Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Григорьева Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической медицины Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.Н. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-Исследовательский Институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Защита диссертации состоится «26» мая 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С учетом увеличения продолжительности жизни, применения методов реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) старших возрастных групп, актуальной задачей последних лет является углубленное исследование данной категории больных. Несмотря на реваскуляризацию миокарда, ишемия и гибернация кардиомиоцитов запускают патогенетический каскад ремоделирования миокарда, который в последующем характеризуется как структурными, так и функциональными изменениями миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца.

Установлено, что белками дестабилизации атеросклеротической бляшки являются матриксные металлопротеиназы, при этом повышение концентрации металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке связано с разрывом атеросклеротических бляшек (Fukuda D, 2006) и развитием ОКСпST (Goenka L, 2020; Marko K, 2021). ММП-9 способны разрушать белки внеклеточного матрикса (ВМ) такие как эластин и коллаген, влияя в последующем на постинфарктное ремоделирование миокарда (Watson C, 2021). На активность ММП-9 оказывает влияние специфический тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) (Opstad TB, 2018). Баланс между ММП-9 и ТИМП-1 определяет фактическую активность металлопротеиназы, контролируя деградацию внеклеточного матрикса (ВМ) (Yin B, 2019; Беленков Ю.Н., Привалова Е.В. 2019).

При ОКСпST активность ММП-9 увеличивается, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией компонентов ВМ, который провоцирует развитие фиброза в миокарде, увеличение жесткости миокарда и как следствие ремоделирование сердца.

Исследования, определяющие отдаленные исходы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных ОКСпST после успешной реваскуляризации (6 и более месяцев), представлены в большей степени для больных среднего возраста (45–59 лет), в то время как для больных пожилого (60 лет – 74 года) и старческого (75–90 лет) возраста они единичны.

Остаются неизученными возрастные особенности степени поражения коронарного русла, характера структурно-функциональных характеристик миокарда ЛЖ, маркеров деструкции ВМ (ММП-9) и их специфических ингибиторов (ТИМП-1) в формировании постинфарктного ремоделирования сердца и качества жизни у больных ОКСпST после успешной реваскуляризации миокарда среднего, пожилого и старческого возраста в

острый период и в отдаленные сроки на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев).

Степень разработанности темы

Возрастные особенности ремоделирования миокарда у больных ОКСпСТ являются новым и недостаточно изученным научным направлением в кардиологии. Заболеваемость ОКСпСТ остается крайне высокой, а средний возраст больных, учитывая рост продолжительности жизни, находится в группе пожилого возраста. В настоящее время не получено достаточно данных о патогенетических механизмах участия маркеров деградации ВМ и их влияния на процессы ремоделирования миокарда у больных ОКСпСТ как в популяции в целом, так и у пациентов пожилого и старческого возраста. Также практически не изученной остается снижение функциональности у пациентов старших возрастных групп в отдаленный период после ОКСпСТ на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев). Результаты большинства клинических исследований исключают пациентов старших возрастных групп и особенно старческого возраста, что представляет особый научный интерес и актуализирует наше исследование.

Цель исследования: определить характер поражения коронарного русла, структурно-функциональных нарушений в миокарде ЛЖ, а также роль маркеров деградации ВМ (ММП-9) и их специфических ингибиторов (ТИМП-1) в формировании постинфарктного ремоделирования сердца и качества жизни у больных ОКСпСТ после успешной реваскуляризации миокарда среднего, пожилого и старческого возраста на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев).

Задачи исследования:

1. Установить возраст-ассоциированные особенности степени поражения коронарного русла, структурных (КДО, КСО, УО, ИММ, ОТС) и функциональных (ФВ, E/A, DT, E/e') характеристик сердца у больных ОКСпСТ в острый период заболевания.

2. Определить степень повышения маркеров деградации коллагена ВМ (ММП-9), их специфических ингибиторов (ТИМП-1), а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) у больных ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возраста в острый период заболевания.

3. Оценить изменения структурных (КДО, КСО, УО, ИММ, ОТС) и функциональных (ФВ, E/A, DT, E/e') показателей, типов ремоделирования миокарда ЛЖ, маркеров деградации коллагена (ММП-9), специфических ингибиторов (ТИМП-1), а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) у больных ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возраста на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев).

4. Выявить взаимосвязь показателей маркеров деградации ВМ (ММП-9) с поражением коронарного русла, с типами ремоделирования миокарда ЛЖ сердца у больных ОКСпСТ.

5. Провести сравнительную оценку изменений качества жизни у пациентов ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возраста в указанный период.

Научная новизна исследования

Впервые установлены возрастные отличительные особенности у больных ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возраста в острый период и на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев). Установлено, что многососудистое поражение коронарных артерий увеличивается в зависимости от возраста пациентов; выявлено, что пациенты старческого возраста характеризуются худшими параметрами систолической и диастолической функции миокарда в острый период ОКСпСТ и через 6 месяцев.

Впервые определено индивидуальное возраст-зависимое повышение маркеров деградации ВМ (ММП-9), специфических ингибиторов (ТИМП-1), а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) у больных ОКСпСТ.

Впервые доказано, что у пациентов старческого возраста в первые часы ОКСпСТ определено значимое увеличение маркеров деструкции коллагена ВМ (ММП-9) и сохранение высокого уровня концентрации ММП-9 через 6 месяцев после выполненной успешной реваскуляризации.

Впервые выявлен порог концентрации ММП-9 во время острого периода ОКСпСТ, который повышает риск формирования эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ и снижения ФВ в отдаленный период после реваскуляризации (через 6 месяцев).

Впервые изучены возрастные особенности типов ремоделирования миокарда ЛЖ у больных ОКСпСТ в острый период и их трансформация на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев).

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В работе получены данные о возраст-ассоциированных особенностях у больных ОКСпСТ в острый период, с повышением возраста определено преобладание многососудистого поражения коронарного русла, снижение уровня повышения маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ) и выраженное ухудшение диастолической функции сердца.

Полученные результаты проведенного исследования позволили установить наиболее значимое увеличение ММП-9 у пациентов старческого

возраста в острый период ОКСпСТ и сохранение высокого уровня концентрации ММП-9 через 6 месяцев после реваскуляризации.

В диссертационной работе обоснована необходимость определения уровня концентрации маркеров деградации коллагена (ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1) у больных ОКСпСТ в острый период как маркеров прогноза патологического ремоделирования миокарда ЛЖ и ухудшения качества жизни на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации через 6 месяцев.

Основные результаты исследования внедрены в учебный процесс студентов, клинических ординаторов по специальности кардиология, терапия кафедры госпитальной терапии медицинского института, обучающихся по программам высшего профессионального образования, Институте дополнительного медицинского и фармацевтического образования НИУ «БелГУ» по специальностям «кардиология», «терапия», «врачи общей практики», «скорая медицинская помощь», а также в работу кардиологического отделения и палаты интенсивной терапии БОКБ Святителя Иоасафа.

Методология и методы диссертационного исследования. С целью решения задач, поставленных в исследовании проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование, которое состояло из двух этапов. На первом этапе проведен отбор участников, проводился сбор и оценка данных в острый период ОКСпСТ. На втором этапе осуществлялась оценка динамики показателей через 6 месяцев. Исследование проводилось с применением клиничко-anamnestических (АД, ЧСС, ИМТ, анамнез сопутствующих заболеваний), лабораторно-инструментальных (общий анализ крови, биохимический анализ крови, маркеры обмена коллагена-ММП-9, ТИМП-1, ЭКГ, ЭхоКГ, коронароангиография), оценка качества жизни (Т6МХ, Миннесотский опросник качества жизни ХСН (MLHFQ), шкала самооценки тревоги и депрессии Цунга). Сроки наблюдения в диссертационном исследовании составили 6 месяцев.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов старших возрастных групп в острый период ОКСпСТ наблюдается преобладание многососудистого поражения коронарного русла, менее выраженное повышение маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ) и значимое ухудшение систолической и диастолической функций сердца.
2. Для больных ОКСпСТ характерно возраст-зависимое повышение уровня маркеров деградации коллагена внеклеточного матрикса ММП-9 и соотношения (ММП-9/ТИМП-1).

3. Через 6 месяцев после ОКСпСТ установлено улучшение систолической функции сердца (ФВ, УО) у пациентов среднего и пожилого возраста; отсутствие положительной динамики в значениях систолической и диастолической функции (DT, E/e', E/A) у пациентов старческого возраста; нормализация ММП-9 у пациентов среднего и пожилого возраста при слабой динамике у лиц старческого возраста; при этом у пациентов старших возрастных групп доказано формирование ремоделирования миокарда по типу эксцентрической гипертрофии: у 23 % больных пожилого возраста, у 50 % старческого.

4. У больных ОКСпСТ в момент манифестации активность ММП-9 зависит от степени поражения коронарного русла и её высокий уровень влияет на формирование эксцентрического ремоделирования миокарда через 6 месяцев. Концентрация ММП-9 более 180 нг/мл независимо от возраста достоверно увеличивает риск снижения ФВ, а концентрация ММП-9 более 190 нг/мл увеличивает риск формирования эксцентрической гипертрофии через 6 месяцев после реваскуляризации.

5. Для больных ОКСпСТ характерно возраст-ассоциированное снижение качества жизни (общий бал, физическая и эмоциональная составляющая), наиболее выраженное в старческом возрасте; наивысший уровень тревоги и депрессии определен у пациентов среднего возраста по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста; через 6 месяцев характерно увеличение толерантности к физической нагрузке в среднем и пожилом возрасте, при незначительной динамике у пациентов старческого возраста, снижение уровня тревоги и депрессии определено во всех возрастных группах.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации.

Достоверность положений, выносимых на защиту, определяется достаточной выборкой пациентов (162), современными методами исследования, а также статистической обработкой результатов с использованием современных информативных методов.

Материалы диссертации представлены в виде устных докладов на IV, V и VI междисциплинарных медицинских форумах с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (Белгород, 2019, 2020, 2021).

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в планировании и проведении исследования, им проанализирована отечественная и зарубежная литература по вопросам, описанным в диссертации. Также лично автором выполнены сбор, обработка и обобщение полученных материалов, написание и оформление рукописи.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в т. ч. 1 статья в журналах из перечня Scopus, 3 статьи в научных журналах из перечня ВАК Министерства Образования Российской Федерации, 2 главы в монографиях.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация изложена на 143 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания и обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 14 таблиц, 65 рисунков. Библиографический указатель включает 199 источник: из них 105 отечественных, 94 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения № 2 и поликлиники ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород. Проведено продольное, проспективное, когортное, исследование. Включено 162 исследуемых: 132 больных ОКСпСТ в возрасте от 45 до 82 лет, которые в последующем распределены на 3 группы в зависимости от возраста (48 человек среднего возраста, 44 – пожилого, 40 – старческого); С целью объективизации исследования, определения референсных значений маркеров деградации ВМ была отобрана контрольная группа из 30 человек среднего возраста (45-59л), не переносивших ОКСпСТ, находившихся на лечении по поводу варикозной болезни нижних конечностей в отделении сосудистой хирургии.

Критерии включения в исследование: ОКСпСТ с успешной реваскуляризацией миокарда методом ЧКВ; стентирование в первые 12 часов от начала заболевания; промежуточная ФВ ЛЖ (40–49 %); функциональный класс по Killip I, первичный ОКСпСТ.

Критерии исключения: ОКС без подъема сегмента ST, ФВ ЛЖ менее 40 %; осложнения в ранний период (гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, тромбозы стента, значимые кровотечения, механические осложнения), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, мочевыделительной системы в стадии обострения; острая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек стадии 3 и выше; анемия (гемоглобин менее 110г/л); критические стенозы митрального и аортального клапанов; врожденные пороки сердца, патология перикарда,

кардиомиопатии; перенесенные оперативные вмешательства в ближайшие 6 месяцев, нарушение протокола реабилитации.

Пациенты обследованы на двух этапах: до проведения реперфузионного лечения (при поступлении в кардиологическое отделение № 2) и спустя 6 месяцев на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (Рисунок 1) Реваскуляризация инфаркт связанной артерии проходила в среднем в течение $4,6 \pm 2$ часов от начала болевого синдрома. Все пациенты находились на стандартной фармакотерапии (двойная антиагрегантная терапия, ингибитор АПФ, бета-адреноблокатор, статины), приверженность пациентов к терапии контролировалось ежемесячно при помощи опросника Мориски-Грина, результат которого колебался от 3 до 4 баллов, что свидетельствовало о высокой приверженности терапии достижение целевых цифр АД и ЧСС контролировалось лично автором.

Кардиореабилитация всех больных проходила в три этапа: стационарный (в условиях кардиологического отделения), стационарный в условиях кардиореабилитационного отделения (ОГАУЗ «Санаторий Красиво») и амбулаторно-поликлинический реабилитационный (в условиях поликлиники БОКБ). Программа реабилитации больных идентична и адаптирована к возрасту больных соответственно протоколу исследования (Аронов Д.М., 2014).

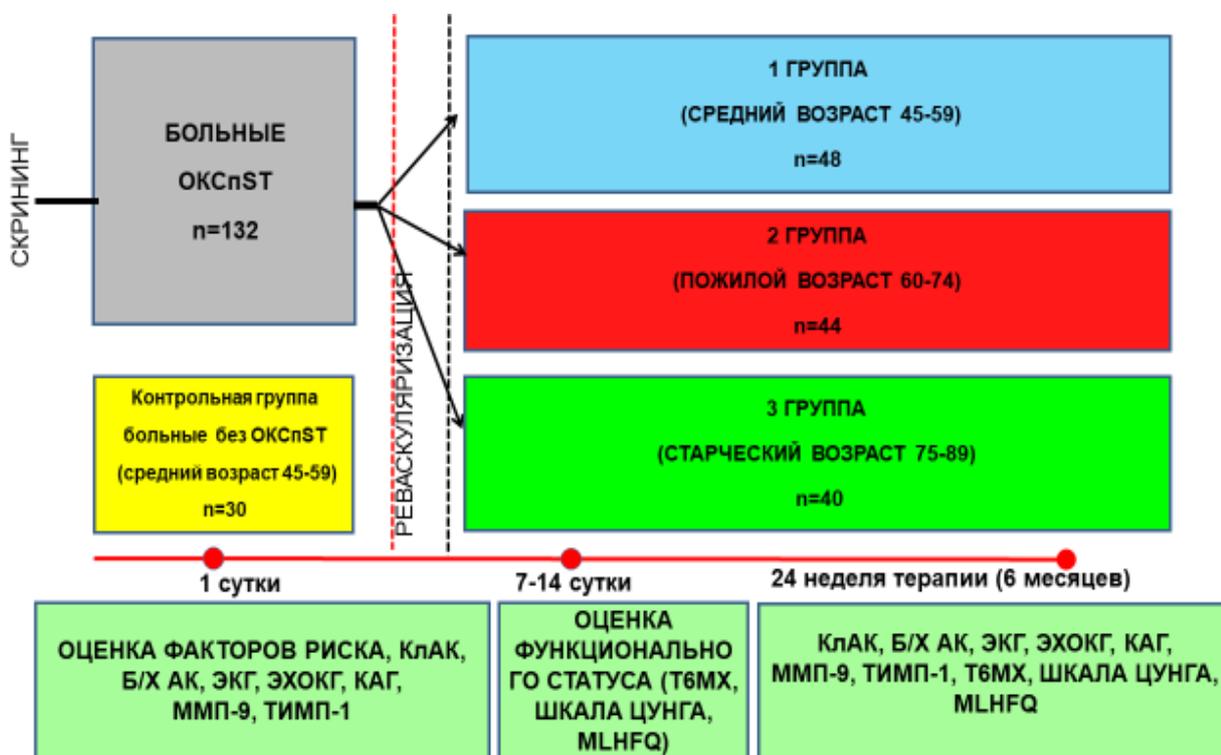


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы обследования больных

АД измеряли трехкратно на обеих руках. Стандартная ЭКГ в 12 отведениях регистрировалась с помощью 12-канального электрокардиографа SCHILLER AT-1 (2004). На ЭКГ определялись: интервал QT (мс), ЧСС (уд/м), ширина комплекса QRS (мс). Эхокардиография выполнялась на эхосканере Vivid-7 с мультимодальным датчиком. Определялись ФВ ЛЖ (%), КДО (мл), КСО (мл), ИММ ЛЖ (г/м^2), E/A, E/e', DT (мс). КАГ проводилась на ангиографическом комплексе Innova-3100 (General Electric Medical Systems, США). Критерием многососудистого поражения было поражение двух основных артерий свыше 70 % стеноза, либо одной основной и двух дополнительных ветвей. Определение концентрации ТИМП-1 и ММП-9 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием высокочувствительных наборов High sensitivity tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (H) (ELISA Kit, США), Human MMP-9 (ELISA Kit, США). Оценка качества жизни проводилась с использованием Т6МХ, шкалы самооценки тревоги и депрессии Цунга, а также по анкете MLHFQ.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета SPSS v23. Характер распределения количественных показателей определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Данные в работе представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 %; Q75 %). Для категориальных и качественных признаков определялись доля и абсолютное количество значений.

Сравнительный анализ для нормально распределенных вещественных признаков проводился на основании t-критерия Стьюдента (2 независимые группы), парного t-критерия Стьюдента (2 зависимые группы) или ANOVA (более 2 групп) с последующим попарным сравнением групп; для ненормально распределенных вещественных признаков – с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы), критерия Вилкоксона (2 зависимые группы) или критерия Краскела-Уоллиса (более 2 групп). Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, при невозможности его применить – с помощью точного теста Фишера. Уровень значимости в исследовании принят за 0,05. При проведении множественных сравнений использована поправка по Хоммелю. Корреляционный анализ проводился с учетом характера распределения переменных: для ненормального распределения применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, для нормального – Пирсона. Исследование влияния независимых переменных на зависимую переменную проводился при помощи регрессионного анализа.

Результаты исследования

Выявлено, что пациенты среднего и пожилого возраста курили чаще, чем группа контроля ($p < 0,05$). Определено, что уровень диастолического АД достоверно снижался соответственно повышению возраста ($p < 0,01$). Установлено, что у пациентов среднего возраста многососудистое поражение коронарного русла встречалось в 25,9 % случаев, а у больных пожилого и старческого возрастов в 38,6 % и 50 % случаев соответственно ($p = 0,02$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Особенности клинико-anamнестических показателей пациентов среднего, пожилого и старческого возраста в острый период ОКСпСТ

Показатели, ед. измерения	Пациенты среднего возраста n = 48	Пациенты пожилого возраста n = 44	Пациенты старческого возраста n = 40	Группа контроля n = 30
	1	2	3	4
Курение, %	81,4	45,4	20,0	20,0
$p_{1-2} = 0,0006; p_{1-3} = 0,0005; p_{2-3} = 0,05; p_{1-4} < 0,05; p_{2-4} > 0,05; p_{3-4} > 0,05$				
Гипертоническая болезнь, %	92,5	81,8	90,0	38,0
$p_{1-2} = 0,086; p_{1-3} = 0,41; p_{2-3} = 0,245; p_{1-4} < 0,05; p_{2-4} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$				
ИМТ, кг/м ²	28,5 [25,2; 30,2]	27,5 [24,6; 30,3]	26,8 [25,4; 29,9]	27,7 [25,4; 30,6]
$p_{1-2} = 0,20; p_{1-3} = 0,15; p_{2-3} = 0,30; p_{1-4} > 0,05; p_{2-4} > 0,05; p_{3-4} > 0,05$				
АД систолическое, мм рт.ст.	149,4 [128,0; 165,0]	140,9 [125,0; 156,0]	150,2 [131,0; 162,0]	125,0 [120,0; 130,0]
$p_{1-2} = 0,004; p_{1-3} = 0,46; p_{2-3} = 0,11; p_{1-4} < 0,05; p_{2-4} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$				
АД диастолическое, мм рт.ст.	91,0 [80,0; 97,5]	81,3 [70,0; 90,0]	67,6 [57,5; 76,5]	80,0 [80,0; 85,0]
$p_{1-2} = 0,01; p_{1-3} = 0,028; p_{2-3} = 0,012; p_{1-4} < 0,05; p_{2-4} > 0,05; p_{3-4} < 0,05$				
ЧСС, уд/мин.	77 [70; 86]	74 [65; 83]	76 [74; 81]	72 [68; 80]
$p_{1-2} > 0,05; p_{1-3} > 0,05; p_{2-3} > 0,05; p_{1-4} > 0,05; p_{2-4} > 0,05; p_{3-4} > 0,05$				
Многососудистое поражение, %	25,9	38,6	50,0	-
$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,05; p_{2-3} < 0,05$				

Определено, что показатели КФК макс. и КФК-МВ макс. у пациентов старческого возраста достоверно ($p = 0,03$) меньше, чем у пациентов пожилого и среднего возраста на 39,8 и 41,7 % соответственно.

В нашей работе изучены особенности структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у больных ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возрастов (Таблица 2).

Таблица 2 – Структурно-функциональные характеристики пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов в острый период ОКСпСТ

Показатели, ед. измерения	Пациенты среднего возраста, n = 48	Пациенты пожилого возраста, n = 44	Пациенты старческого возраста, n = 40	Группа контроля, n = 30
	1	2	3	4
КДО ЛЖ, мл	123,5 [111,0; 149,0]	124,4 [110,0; 147,0]	135,7 [116,0; 192,0]	114,1 [109,0; 120,2]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ < 0,05; p ₁₋₄ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05				
КСО ЛЖ, мл	60,6 [52,5; 68,0]	60,5 [51,0; 67,2]	66,4 [61,5; 73,0]	47,8 [36,7; 54,0]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05; p ₁₋₄ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05				
УО, мл	62,2 [58,2; 66,8]	64,4 [50,0; 68,8]	68,9 [64,2; 72,8]	66,5 [57,7; 72,2]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05; p ₁₋₄ > 0,05; p ₂₋₄ > 0,05; p ₃₋₄ > 0,05				
ФВ, %	47 [43; 48]	47 [42; 48]	45 [42; 47]	60 [58; 66]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ > 0,05; p ₂₋₃ > 0,05; p ₁₋₄ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05				
Е/А	0,77 [0,68; 0,84]	0,72 [0,63; 0,78]	0,70 [0,62; 0,75]	1,18 [0,85; 1,32]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ > 0,05; p ₁₋₄ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05				
DT, мс	212,1 [191,0; 234,0]	214,8 [190,0; 241,0]	248,2 [216,0; 285,0]	171,0 [147,1; 198,0]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ = 0,04; p ₂₋₃ = 0,04; p ₁₋₄ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05				
Е/е'	10,4 [10,3; 11,4]	10,7 [9,4; 11,4]	12,2 [9,8; 13,5]	8,4 [8,0; 8,8]
p ₁₋₂ > 0,05; p ₁₋₃ = 0,03; p ₂₋₃ = 0,03; p ₁₋₄ < 0,05; p ₂₋₄ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05				

Определены значимые различия показателей диастолической функции ЛЖ у больных ОКСпСТ в зависимости от возраста. Так у пациентов старческого возраста, время замедления потока на митральном клапане (DT), отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к пиковой ранней диастолической митральной кольцевой скорости (Е/е') выше, чем у пациентов среднего и пожилого возраста (p < 0,05).

У больных ОКСпСТ установлено возраст зависимое увеличения уровня ММП-9 (у пациентов среднего возраста на 161 %, пожилого – на 176 %, старческого – на 274 %) и соотношения ММП-9/ТИМП-1 (у пациентов старческого возраста – на 6,2 %) (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация ММП-9, ТИМП-1 у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста в острый период ОКСпСТ

Показатели, ед. измерения	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Контрольная группа
	1	2	3	4
ММП-9, нг/мл	141,0 [94,0; 214,0]	154,0 [96,0; 196,0]	240,0 [190,0; 300,0]	42,4 [9,6; 87,3]
$p_{1-2} = 0,46; p_{1-3} = 0,004; p_{2-3} = 0,0009; p_{1-4} < 0,01; p_{2-4} < 0,01; p_{3-4} < 0,01$				
ТИМП-1, пг/мл	480,8 [454,1;533,2]	434,4 [375,0;479,3]	461,2 [401,7;475,0]	88,5 [73,1;182,5]
$p_{1-2} = 0,04; p_{1-3} = 0,14; p_{2-3} = 0,31; p_{1-4} < 0,05; p_{2-4} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$				
ММП-9/ ТИМП-1	0,29 [0,26; 0,33]	0,35 [0,31; 0,44]	0,51 [0,47; 0,63]	0,48 [0,13; 0,48]
$p_{1-2} = 0,012; p_{1-3} = 0,0014; p_{2-3} = 0,0015; p_{1-4} < 0,001; p_{2-4} < 0,05; p_{3-4} < 0,05$				

Оценка динамики структурно-функциональных изменений у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста от дебюта ОКСпСТ к 6 месяцам после перенесенной реваскуляризации на этапе амбулаторно поликлинической реабилитации показала, что КДО ЛЖ у пациентов среднего и пожилого возраста увеличилось на 16,0 % ($p = 0,0004$) и 11 % ($p = 0,011$) соответственно. В группе старческого возраста отсутствовали адаптивные сдвиги изменения КДО ЛЖ (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика структурных показателей ЭхоКГ от развития ОКСпСТ к 6 месяцам у пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов

Возраст	Показатели	ОКСпСТ, до ЧКВ	Через 6 месяцев	Дельта, %	p
Средний	КДОЛЖ, мл	123,5 [111,0; 149,0]	143,2 [127,0; 156,0]	16,0	0,0004
	ИММ, г/м ²	127,4 [116,0; 144,0]	108,0 [95,2; 124,0]	-15,2	0,039
	ОТС	0,5 [0,4; 0,58]	0,41 [0,38; 0,47]	-24,0	0,001
Пожилой	КДОЛЖ, мл	124,4 [110,0; 147,0]	138,8 [118,0; 152,0]	11,0	0,01
	ИММ, г/м ²	130,0 [116,0; 137,0]	116,0 [96,8; 140,0]	-10,7	0,03
	ОТС	0,49 [0,44; 0,55]	0,46 [0,42; 0,52]	-6,1	0,026
Старческий	КДОЛЖ, мл	135,7 [116,0; 192,0]	142,0 [124,0; 162,0]	5,9	0,2
	ИММ, г/м ²	118,8 [103,0; 136,0]	116 [108,0; 130,0]	-2,4	0,446
	ОТС	0,52 [0,45; 0,61]	0,50 [0,42; 0,52]	4	0,99

Динамика функциональных показателей миокарда ЛЖ через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ представлена в Таблице 5. У пациентов

старческого возраста ФВ осталась в пограничных значениях (47,5 %), практически не изменившись от момента дебюта ОКСпСТ (рост составил меньше 1 %). Установлено, что у 30 % пациентов старческого возраста через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ ФВ стала больше 50 %, у 50 % показатели ФВ оказались в пограничных значениях (40–49 %), а у 20 % выявилась сниженная ФВ (менее 40 %).

Таблица 5 – Динамика функциональных изменений миокарда после ОКСпСТ к 6 месяцам у пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов

Возраст	Показатели	ОКСпСТ	6 месяцев	Дельта, %	P
Средний	ФВ, %	47 [43; 48]	52,0 [46,5; 56,0]	7,6	0,01
	УО, мл	62,2 [58,2; 66,8]	74,5 [68,0; 80,0]	19,9	0,001
	Е/А	0,77 [0,68; 0,84]	0,89 [0,7; 1,15]	15,5	0,03
	DT, мс	212,1 [191,0; 234,0]	204,0 [180,0; 228,0]	-3,8	0,3
	Е/е'	10,4 [10,3; 11,4]	9,0 [7,6; 10,5]	-12,7	0,001
Пожилой	ФВ, %	47 [42; 48]	50 [39; 56]	5,2	0,03
	УО, мл	64,4 [50,0; 68,8]	75,5 [65,0; 85,5]	17,8	0,008
	Е/А	0,72 [0,63; 0,78]	0,77 [0,67; 0,88]	6,9	0,01
	DT, мс	214,8 [190,0; 241,0]	231,0 [187,0; 248,0]	7,5	0,44
	Е/е'	10,7 [9,4; 11,4]	9,9 [8,6; 11,0]	-7,6	0,01
Старческий	ФВ, %	45 [42; 47]	47 [44,0; 52,0]	0,8	0,43
	УО, мл	68,9 [64,2; 72,8]	73 [62,8; 82,0]	6	0,21
	Е/А	0,70 [0,62; 0,75]	0,52 [0,48; 0,60]	-26,1	0,008
	DT, мс	248,2 [216,0; 285,0]	234,0 [183,0; 286,0]	-5,7	0,7
	Е/е'	12,2 [9,8; 13,5]	10,2 [9,40; 11,10]	16,7	0,003

Определено, что у пациентов пожилого возраста сохранная ФВ через 6 месяцев от перенесенного ОКСпСТ установлена у 54,5 %, промежуточная ФВ – у 27,2 %, а сниженная ФВ – у 19,8 %; у пациентов среднего возраста сохранная ФВ - у 55,5 %, промежуточная – у 33,3 %, а сниженная – у 11,1 %.

Изучена динамика маркеров деградации ВМ у пациентов ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возрастов за 6 месяцев (Таблица 6). Определено, что ММП-9 показали значимую динамику снижения во всех возрастных группах. У пациентов среднего возраста ММП-9 через 6 месяцев от перенесенного ОКСпСТ миокарда снизились на 82,9 % ($p < 0,001$), у больных пожилого возраста – на 86,8 % ($p < 0,001$), старческого – на 30,4 % при этом оставаясь на достаточно высоком уровне ($p < 0,001$).

В нашей работе проведен анализ трансформации ремоделирования миокарда у пациентов ОКСпСТ в зависимости от возраста (Таблица 7) через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ. Доказано, что преобладание формирования эксцентрической гипертрофии в большей степени определено у лиц пожилого и особенно старческого возраста.

Таблица 6 – Динамика маркеров фиброза миокарда от развития ОКСпСТ к 6 месяцам у пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов

Возраст	Показатели	ОКСпСТ	Через 6 месяцев	Дельта %	P
Средний	ММП-9, нг/мл	141,0 [94,0; 214,0]	24,0 [21,0; 28,0]	-82,9	< 0,001
	ТИМП-1, пг/л	480,0 [454,0; 533,0]	466,0 [430,0; 491,0]	-11,4	> 0,05
	ММП-9/ТИМП-1	0,29 [0,2; 0,4]	0,05 [0,03; 0,1]	-82,7	< 0,001
Пожилой	ММП-9, нг/мл	154,0 [96,0; 195,0]	20,3 [18,0; 22,0]	-86,8	<0,001
	ТИМП-1, пг/мл	434,3 [375,0; 479,0]	450,9 [411,0; 495,0]	3,8	> 0,05
	ММП-9 /ТИМП-1	0,35 [0,2; 0,5]	0,04 [0,02; 0,06]	-87,2	< 0,001
Старческий	ММП-9, нг/мл	240,0 [187,0; 270,0]	184,0 [166,0; 205,0]	-30,4	< 0,001
	ТИМП-1, пг/мл	461,0 [431,0; 473,0]	448,1 [387,0; 458,0]	-1,4	> 0,05
	ММП-9 /ТИМП-1	0,51 [0,3; 0,7]	0,41 [0,2; 0,6]	-20,8	< 0,001

Таблица 7 – Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов средней, пожилой и старческой групп во время развития инфаркта миокарда и через 6 месяцев

Типы ремоделирования	Сроки ремоделирования	Возраст		
		средний, n = 48 (%)	пожилой, n = 44 (%)	старческий, n = 40 (%)
Концентрическое ремоделирование	ОКСпСТ	12 (25)	10 (23)	9 (22)
	через 6 месяцев	10 (21)	7 (16)*	6 (15)*
Концентрическая гипертрофия	ОКСпСТ	24 (50)	22 (50)	15 (38)
	через 6 месяцев	23 (48)	24 (54)	12 (30)*
Нормальная геометрия	ОКСпСТ	9 (19)	7 (16)	6 (15)
	через 6 месяцев	8 (17)	3 (7)*	2 (5)*
Эксцентрическая гипертрофия	ОКСпСТ	3 (6)	5 (11)	10 (25)
	через 6 месяцев	7 (14)*	10 (23)*	20 (50)**

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01 – по сравнению с ОКСпСТ

В нашей работе доказана прямая корреляционная зависимость степени поражения коронарного русла у больных ОКСпСТ и уровня ММП-9 ($r = 0,871$; $p < 0,000$), при этом для больных среднего возраста – $r = 0,843$, $p < 0,000$, пожилого возраста – $r = 0,832$, $p < 0,000$, старческого возраста – $r = 0,862$, $p < 0,000$) (Рисунок 2).

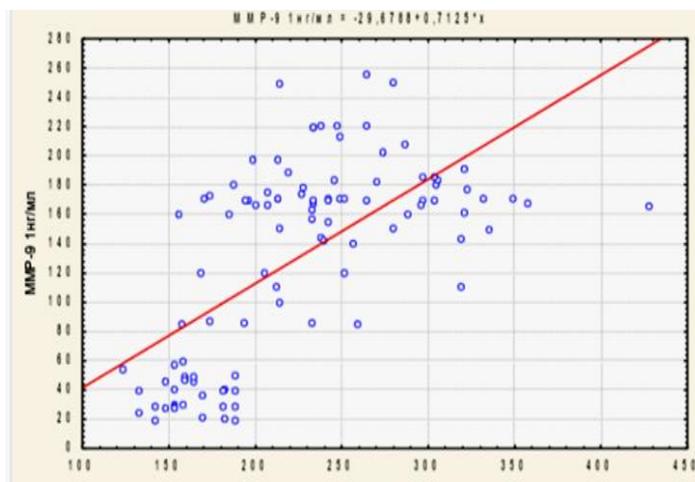


Рисунок 2 – Взаимосвязь уровня ММП-9 в острый период ОКСпСТ и степени поражения коронарного русла

Установлена прямая корреляционная зависимость уровня ММП-9 в острый период ОКСпСТ с показателем КДО ЛЖ через 6 месяцев (Рисунок 3а) ($r = 0,646$; $p < 0,0000$), и ИММ ЛЖ (Рисунок 3б) ($r = 0,602$; $p < 0,0000$), что говорит о вкладе ММП-9 в формирование патологического типа ремоделирования – эксцентрического ремоделирования ЛЖ.

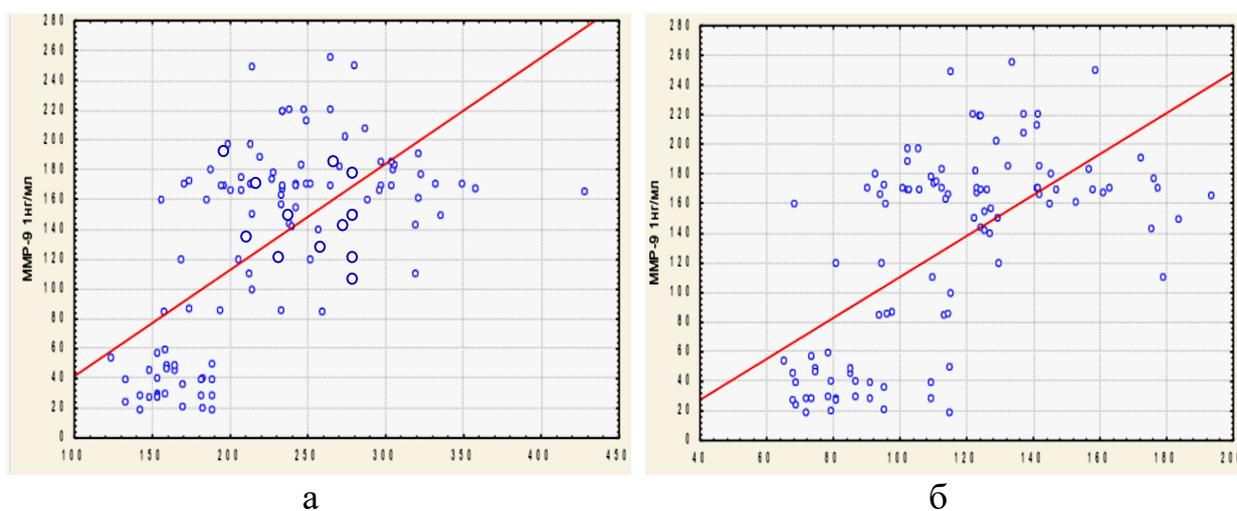


Рисунок 3 – а) Взаимосвязь уровня ММП-9 в острый период ОКСпСТ и показателя КДО через 6 месяцев ($r = 0,646$; $p < 0,0000$); б) Взаимосвязь уровня ММП-9 в острый период ОКСпСТ и показателя ИММ через 6 месяцев ($r = 0,602$; $p < 0,0000$)

При анализе корреляционных связей показателей ММП-9, ТИМП-1 обнаружено: чем выше концентрация ММП-9 во время развития ОКСпСТ, тем меньше время замедления потока на митральном клапане, однако у пациентов старческого возраста (Рисунок 4) данная зависимость показала обратный характер ($r = 0,716$, $p = 0,025$). Высокая концентрация ММП-9 приводит к увеличению жесткости миокарда ЛЖ, ухудшению наполнения его в диастолу, и тем самым способствует прогрессированию диастолической сердечной недостаточности.

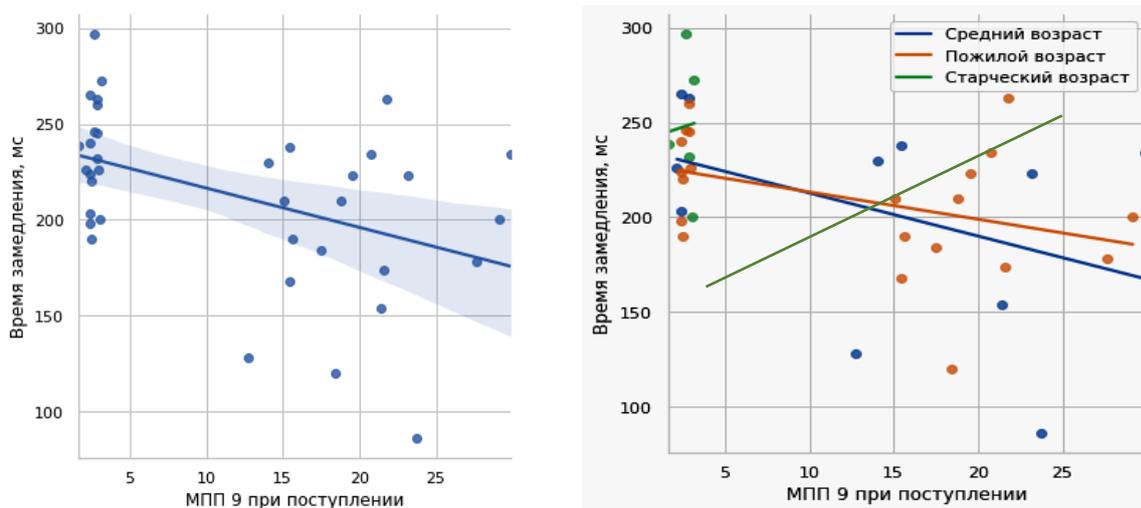


Рисунок 4 – Корреляция ММП-9 и времени замедления потока на митральном клапане в острый период ОКСпСТ у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста ($p = 0,025$; $r = 0,716$)

На основании ROC-анализа для концентрации ММП-9 в острый период ОКСпСТ подобран порог разделения, увеличивающий риск снижения ФВ на 5 % и выше, который составил 180 нг/мл. При регрессионном анализе с поправкой на возрастную группу риск являлся значимым: ОШ = 13,3 (7,8 – 228,8), $p < 0,001$. Качество модели является высоким: AUC 0,942 (0,87 – 0,99), Se 0,897 (0,81 – 0,94), Sp 0,98 (0,93 – 0,99). Порог разделения ММП-9, увеличивающий риск формирования эксцентрической гипертрофии, составил 190 нг/мл. При регрессионном анализе с поправкой на возрастную группу риск является значимым: ОШ = 82,3 (15,0 – 450,1), $p < 0,0001$. Качество модели является высоким: AUC 0,803 (0,71 – 0,89), Se 0,69 (0,58 – 0,77), Sp 0,91 (0,83 – 0,95).

Проведен анализ динамики по шкале самооценки тревоги и депрессии Цунга, так установлено, что изначально максимальный уровень тревоги и депрессии наблюдался у больных среднего возраста, что на 41 % ($p < 0,001$) превышает показатель пациентов пожилого возраста и на 73,8 % ($p < 0,001$) –

старческого возраста. Через 6 месяцев во всех категориях отмечалось снижение уровня тревоги и депрессии: у пациентов среднего возраста – на 22,6 % ($p < 0,01$), пожилого – на 23,9 % ($p < 0,01$), старческого – на 19,1 % ($p < 0,01$). Оценка качества жизни по анкете MLHFQ установила, что через 6 месяцев у больных ОКСпСТ старческого возраста определен высший суммарный балл по сравнению с пациентами пожилого возраста ($p < 0,05$), у которых в свою очередь динамика была ниже по отношению к группе среднего возраста ($p < 0,05$). Доказано, что по шкале физической и эмоциональной оценки, пациенты старческого возраста имеют наивысший балл (Таблица 8).

Таблица 8 – Оценка качества жизни по анкете MLHFQ у больных ОКСпСТ через 6 месяцев после реваскуляризации в зависимости от возраста

Параметр, ед. измерения	Контрольная группа, n = 30	Возраст		
		средний, n = 48	пожилой, n = 44	старческий, n = 40
Общий, балл	1	2	3	4
	45,1 [42,1; 48,6]	67,9 [60,2; 81,0]	76,8 [64,8; 86,0]	90,5 [74,5; 103,9]
$p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$				
Физический, балл	11,2 [8,1; 14,3]	20,2 [15,9; 27,1]	25,8 [21,3; 29,5]	33,0 [28,7; 36,2]
$p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$				
Эмоциональная оценка, балл	12,1 [9,2; 13,4]	14,2 [9,6; 18,3]	18,7 [14,4; 22,5]	22,8 [17,7; 26,1]
$p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$				

Анализ оценки функционального статуса пациентов показал, что у пациентов ОКСпСТ среднего возраста прирост пройденных метров при проведении ТБМХ составил 17,3 % ($p < 0,01$), пожилого – 12,4 % ($p < 0,05$), старческого – 9,5 % ($p < 0,05$). Полученные результаты доказывают возраст-зависимое снижение восстановления функционального статуса больных ОКСпСТ через 6 месяцев после перенесенной успешной реваскуляризации.

Выводы

1. Для больных ОКСпСТ характерно возраст-зависимое преобладание многососудистого поражения коронарного русла (у пациентов среднего возраста – 25,9 %, пожилого – 38,6 %, старческого – 50 %), более низкое повышение маркеров повреждения миокарда КФК-МВ; структурных изменений в виде достоверного увеличения КДО ЛЖ (у пациентов среднего возраста на 7,9 %, пожилого – на 8,7 %, старческого – на 18,6 %), функциональных в виде снижения фракции выброса (у среднего возраста на

27,6 %, пожилого – на 27,7 %, старческого – на 33,3 %); диастолической дисфункции (у среднего возраста DT больше на 23,9%, пожилого – на 25,6 %, старческого – на 45,1%)

2. В острый период ОКСпСТ определено возраст зависимое увеличения уровня маркеров деградации коллагена внеклеточного матрикса ММП-9 (у пациентов среднего возраста на 161 %, пожилого – на 176 %, старческого – на 274 %).

3. У больных ОКСпСТ через 6 месяцев структурно-функциональные изменения характеризуются достоверным улучшением систолической функции у пожилых пациентов (ростом ФВ на 5,2 %, УО на 17,8 %) при недостоверной динамике в старческом возрасте; формированием ремоделирования миокарда по типу эксцентрической гипертрофии у 23 % больных пожилого возраста, у 50 % – старческого; нормализацией уровня ММП-9 в среднем и пожилом возрасте при слабой динамике у лиц старческого возраста.

4. У пациентов ОКСпСТ активность ММП-9 зависит от степени поражения коронарного русла ($r = 0,871$; $p < 0,000$), при этом для больных среднего возраста – $r = 0,843$; $p < 0,000$, пожилого возраста – $r = 0,832$; $p < 0,000$ и для старческого возраста – $r = 0,862$, $p < 0,000$. Повышение концентрации ММП-9 более 180 нг/мл при остром периоде ОКСпСТ увеличивает риск снижения ФВ ОШ = 13,3 (7,8 – 228,8), $p < 0,001$, а повышение концентрации ММП-9 более 190 нг/мл увеличивает риск формирования эксцентрической гипертрофии через 6 месяцев после реваскуляризации, ОШ = 82,3 (15,0 – 450,1), $p < 0,0001$.

5. Для больных ОКСпСТ характерно возраст-ассоциированное снижение качества жизни в виде общего бала, физической и эмоциональной составляющей, наиболее выраженное в старческом возрасте; при этом наивысший уровень тревоги и депрессии определен у пациентов среднего возраста; через 6 месяцев характерно улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке в среднем возрасте на 17,3 %, в пожилом – 12,4 %; с относительно низким приростом у пациентов старческого возраста на 9,5 %; снижение уровня тревоги и депрессии определено во всех возрастных группах.

Практические рекомендации

В комплексном клинико-лабораторном обследовании у пациентов всех возрастов с ОКСпСТ в острый период необходимо предусматривать оценку ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) с целью выявления больных, имеющих высокую вероятность развития патологического

ремоделирования (ММП-9 > 190 нг/мл) миокарда ЛЖ и снижения ФВ (ММП-9 > 180 нг/мл) в отдаленный период.

Для данной категории больных в план обследования необходимо включать ЭХОКГ исследование с периодичностью раз в 2-3 месяца с прицельной оценкой критериев структурно-функциональных показателей (ОТС, ИММ ЛЖ, ФВ, E/A, DT, E/e') с целью выявления пациентов, имеющих высокую вероятность патологического ремоделирования миокарда ЛЖ и прогрессирования ХСН.

Рекомендуется проведение оценки динамики функционального статуса пациентов по шкале опросника MLHFQ, тяжести тревоги и депрессии по шкале Цунга и Т6МХ для определения динамических изменений, и своевременной коррекции выявленных нарушений у пациентов ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возраста.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности изучения маркеров деградации ВМ (ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1) у больных старших возрастных групп, их роли в патогенетических механизмах формирования ХСН у пациентов с незначительно сниженной ФВ перенесших ОКСпСТ и успешной реваскуляризации методом ЧКВ, как на ранних так и поздних этапах ремоделирования миокарда ЛЖ, а также поиски их фармакологической коррекции.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диссинхрония сердца как патогенетический механизм прогрессирования хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца или физиологического старения сердца / О. А. Осипова, Н. И. Жернакова, И. В. Аскар, В. В. Букатов, М. Ю. Скоркина // Медико-биологические аспекты старения : монография / под науч. ред. Н. И. Жернаковой ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Федеральное гос. автономное образов. учреждение высш. образования "Белгор. гос. нац. исслед. ун-т". – Белгород : 2018. – С. 8–32.

2. Острый коронарный синдром у пациентов пожилого возраста, особенности клинического течения, диагностики и фармакотерапии / В. В. Букатов, Н. И. Жернакова, Л. В. Шеховцова // Медико-биологические аспекты старения : моногр. / под науч. ред. Н. И. Жернаковой ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Федеральное гос. автономное образоват.

учреждение высш. образования "Белгор. гос. нац. исслед. ун-т". – Белгород : 2018. – С. 32–43.

3. Сравнительный анализ влияния активаторов плазминогена и ЧКВ на структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных острым коронарным синдромом / А. С. Клеткина, В. Н. Белов, Е. В. Добромирова, В. В. Букатов, А. И. Головин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18(3). – С. 67–74.

4. Osipova O. A. Myocardial remodeling after myocardial infarction in distant period / O. A. Osipova, V. V. Bukatov, N. V. Grigorenko, O. N. Belousova, T. A. Petrichko // International journal of pharmaceutical research. – 2020. – Vol. 12(2). – P. 1652–1657.

5. Осипова О. А. / Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста / О. А. Осипова, В. В. Букатов // Научные результаты биомедицинский исследований. – 2020. – Т. 6(3). – С. 402–416.

6. Букатов В. В. Матриксные металлопротеиназы и их роль в развитии ремоделирования у больных, перенесших острый инфаркт миокарда / В. В. Букатов // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43(3). – С. 392–403.

7. Букатов В. В. Клинико-anamнестические, лабораторно-инструментальные, структурно-функциональные особенности пациентов старших возрастных групп через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда / В. В. Букатов // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44(3). – С. 332–342.

8. Осипова О. А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в старших возрастных группах / О. А. Осипова, В. В. Букатов, М. С. Матвеевко // Американский Научный Журнал. – 2021. –Т. 1(54). – С. 10–13.

9. Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта / Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Горелик С. Г., Ключников Н. И., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Букатов В. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20(8). – С. 65–72

10. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in europe: the acvc-eapci eorp stemi registry of the european society of cardiology / Osipova O., Konstantinov S., Bukatov V. et al. // European Heart Journal. – 2021. – V. 42(44). – P. 4536-4549.

11. Букатов В. В. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов различных возрастных групп через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда / Букатов В. В., Осипова О. А. // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24(4). – С. 34–43.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ВМ – внеклеточный матрикс
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечно-диастолический объем
КСО – конечно-систолический объем
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ММП – матриксная металлопротеиназа
ОКСпST – Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОТС – относительная толщина стенки
ОШ – отношение шансов
Т6МХ – тест 6 минутной ходьбы
ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью