

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»**

На правах рукописи

Букатов Владислав Владимирович

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

3.1.20 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Осипова Ольга Александровна

Белгород-2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1 Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов старшей возрастной группы	11
1.2 Ремоделирование миокарда в отдаленный период после перенесенного острого коронарного синдрома.....	22
1.3 Матриксные металлопротеиназы и их роль в развитии ремоделирования миокарда	29
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	38
2.2 Методы обследования больных и статистическая обработка результатов исследования.....	41
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	45
3.1 Особенности клинико-anamnestических показателей, лабораторно-инструментальных данных, структурно-функциональных параметров, концентрация маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), и типов ремоделирования у пациентов ОКСпСТ пожилого и старческого возраста в момент дебюта ОКСпСТ	45
3.2 Динамика клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных и структурно-функциональных показателей сердца у пациентов различных возрастных групп, болеющих ОКСпСТ, в течение 6 месяцев	70
3.3 Анализ ремоделирования миокарда ЛЖ через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ.....	92
3.4 Корреляционные связи ММП-9, ТИМП-1 с другими клинико-anamnestическими, структурно-функциональными факторами	95
3.5 Оценка динамики функционального статуса и качества жизни за 6 месяцев у больных, перенесших ОКСпСТ, среднего, пожилого и старческого возраста	102
Заключение	107
Выводы	115
Список сокращений	117
Список литературы	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Ремоделирование миокарда представляет собой патогенетический феномен, который характеризует структурно-функциональные коррективы миокарда левого желудочка (ЛЖ), ведущие к прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ремоделирование миокарда развивается как при кардиологических патологиях (ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), пороках сердца), так и при патологиях других органов и систем, которые чаще развиваются во второй половине жизни (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД)). Особый интерес представляет изучение процессов ремоделирования миокарда у пациентов, подвергнувшихся острому коронарному синдрому с подъемом сегмента ST (ОКСпST). ИБС уверенно занимает лидирующие позиции в структуре смертности населения большинства стран мира. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, на долю ИБС приходится 29,1 % всех случаев смерти. ОКСпST представляет собой самый тяжелый вариант течения ИБС, резко усугубляет прогноз качества и продолжительности жизни пациентов. Известно, что от 5 до 18 % больных умирает в острой стадии этого заболевания, при этом среди пациентов старше 60 лет летальность может достигать 30 %. С учетом роста общей продолжительности жизни в популяции увеличивается число пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ОКСпST. Но благодаря технологическому прогрессу, успешным методам реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСпST старшего возраста наблюдается подъем процента выживаемости и, как следствие, растет число больных с ремоделированным миокардом. 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. Сложности в предполагаемых исходах ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов пожилого и старческого возраста,

перенесших ОКСпСТ, связаны в первую очередь с тем, что количество исследований, определяющих отдаленные исходы (6 и более месяцев) у репрезентативных выборок больных, крайне ограничено.

Важную роль в ремоделировании миокарда у больных ОКСпСТ играют матриксные металлопротеиназы (ММП-9) и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1). ММП – это семейство цинк-зависимых эндопротеаз, участвующих в процессах ремоделирования тканей за счет деградации множественных протеинов во внеклеточном матриксе. ТИМП представляют собой низкомолекулярные белки, основное действие которых заключается в ингибировании протеолитической активности ММП путем связывания их с активным доменом посредством прямого молекулярного воздействия на внеклеточный матрикс и метаболизм воспалительного белка, а также косвенного воздействия на основные типы клеток, которые координируют восстановление зоны повреждения, а именно на инфильтрирующие лейкоциты и сердечные фибробласты. Установлено, что белками дестабилизации атеросклеротической бляшки являются матриксные металлопротеиназы, при этом повышение концентрации металлопротеиназы-9 в сыворотке связано с разрывом атеросклеротических бляшек и развитием ОКС. ММП-9 способны разрушать белки внеклеточного матрикса (ВМ), такие как эластин и коллаген, влияя в последующем на постинфарктное ремоделирование миокарда. На активность ММП-9 оказывает влияние специфический тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1. Баланс между ММП и ТИМП определяет фактическую активность металлопротеиназы, контролируя деградацию ВМ.

Остаются неизученными возрастные особенности факторов риска, степени поражения коронарного русла, характера структурных и функциональных характеристик ремоделирования миокарда ЛЖ, маркеров деструкции 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

острого периода ОКСпСТ и в отдаленные сроки на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев).

Степень разработанности проблемы. 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 старшего возраста в отдаленный период после ОКСпСТ на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев). Большинство клинических исследований исключают пациентов старшего и особенно старческого возраста, данный пробел 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 среднего, пожилого и старческого возраста в острый период заболевания.

Впервые изучены особенности изменения структурных (КДО, КСО, УО, ИММ, ОТС) и функциональных (ФВ, E/A, DT, E/e') показателей, определены типы ремоделирования миокарда ЛЖ и их трансформация у больных ОКСпСТ в постинфарктный период и на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации (через 6 месяцев) для каждого возрастного периода.

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

Впервые выявлено, что высокий уровень ММП-9 в момент острого периода ОКСпST и через 6 месяцев ассоциируется со снижением как систолической функции (приводят к снижению ФВ и ударного объема левого желудочка), так и диастолической функции (увеличивают жесткость миокарда левого желудочка) у пациентов старческого возраста.

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

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В настоящем исследовании установлены данные о возрастных особенностях у больных ОКСпST во время острого периода. Доказано преобладание многососудистого поражения коронарного русла, повторного инфаркта миокарда, замедления внутрижелудочковой проводимости, менее значительное повышение маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ) и выраженное ухудшение диастолической функции сердца у больных старческого возраста.

Полученные результаты проведенного исследования позволили установить значимое увеличение маркеров деструкции межклеточного матрикса (ММП-9) у пациентов старческого возраста в момент острого периода ОКСпST и сохранение высокого уровня концентрации ММП-9 через 6 месяцев после перенесённой реваскуляризации.

В диссертационной работе обоснована необходимость определения концентрации маркеров дегградации коллагена (ММП-9, ТИМП-1) у больных ОКСпST в момент острого периода. Предложено использование критериев структурно-функциональных показателей (ИОТС, ИММ, ФВ) с целью выявления пациентов, имеющих высокую вероятностью патологического ремоделирования

миокарда ЛЖ и ухудшения качества жизни на этапе амбулаторно-поликлинической реабилитации через 6 месяцев.

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-anamнестических (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 в виде общего бала, физической и эмоциональной составляющей, 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 определено во всех возрастных группах.

Реализация и внедрение результатов работы. Полученные результаты научных исследований были внедрены в лечебно-профилактическую работу общества с ограниченной ответственностью «Клиника сердца» г. Старый Оскол, и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и института дополнительного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» НИУ «БелГУ».

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 гг.), а также в опубликованных работах.

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в планировании и осуществлении исследования, им изучена отечественная и иностранная литература по вопросам, описанным в диссертации. Также лично автором выполнены сбор, анализ и резюме полученных данных.

Публикации. По теме исследования опубликовано 11 работ, в том числе 1 статья в журналах, включенных в базу Scopus, 3 в журналах, входящих в список ВАК Министерства Образования Российской Федерации, 2 главы в монографиях.

Связь с научно-исследовательской работой института. Диссертационная работа сделана в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»).

Объем и структура диссертационной работы. Диссертация написана на 143 страницах текста, иллюстрирована 65 рисунками, включает 14 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов (глава 2), результатов собственных исследований (глава 3), заключения, выводов и списка литературы, содержащего 199 источников, из них 105 отечественных и 94 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов старшей возрастной группы

ОКСпST представляет собой неотложное состояние, которое возникает вследствие абсолютной нехватки кровотока миокарда приводящее к некрозу кардиомиоцитов. Основными диагностическими критериями являются: повышение кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ, Тропинин), типичный клинический статус, подъем сегмента ST электрокардиограммы и появление новых зон нарушения локальной сократимости по данным эхокардиоскопии. ОКСпST является важной причиной смерти среди пациентов старшей возрастной группы, что обуславливает крайне высокий процент летальности среди пациентов старше 65 лет. Пациенты пожилого и особенного старческого возраста являются частью населения с очень высоким шансом развития ОКСпST и различных осложнений, связанных с ним. Количество негативных событий обусловленный ОКСпST выражено увеличивается у пациентов старшего возраста [24].

Несмотря на благоприятную тенденцию снижения общего процента летальности, в Российской Федерации сохраняются относительно высокие показатели смертности, и развития тяжелых форм хронической сердечной недостаточности [5]. Средний возраст, при котором развивается острый коронарный синдром находится в группе пожилого возраста и у мужского населения он составляет 66 лет, у женского – 71 года. По данным различных научных работ, в острой стадии ОКСпST процент летальности варьирует от 4 до 20% [106]. Такое большое различие в показателях летальности зависит от многих факторов [40, 42]; доступность и своевременность оказания медицинской помощи, наличие хронических заболеваний, социальные факторы. Но самой важной составляющей является возрастная характеристика больных, с каждым последующем годом после 80 лет, число неблагоприятных исходов ОКСпST крайне

увеличивается [111]. Благодаря современным достижениям медицины, удалось снизить количество летальных исходов от острого коронарного синдрома за период госпитализации, однако в последующие 5 лет, смертность от последствий перенесённого острого коронарного синдрома может достигать 50 % [178].

По данным официальной статистики Минздрава Российской Федерации на 2017 г. Количество острого коронарного синдрома в Российской Федерации составило 158 620 случаев – 135 случая на 100 000 человек. По данным отчета отделения неотложной кардиологии ОГБУЗ Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, в 2017 г. на общее число жителей Белгородской области пришлось 1 723 случая острого коронарного синдрома, или 135,9 человек на 100 000 населения. В 2017 количество пациентов с острым коронарным синдромом в палате реанимации и интенсивной терапии отделения кардиологии №2 превысило показатели 2016г на 87 человек. При этом инфаркт миокарда встречался чаще чем нестабильная стенокардия. В 2017 также произошел рост пациентов с инфарктом миокарда с 610 до 674 человек. Средний возраст пациентов с острым коронарным синдромом оказался несколько ниже среднестатистических мировых данных и составил 61,9 лет.

Из-за увеличения средней продолжительности жизни, здравоохранение все чаще будет встречаться в современной реальности с лечением ОКСпСТ у пациентов старших возрастных групп. Однако несмотря на рост пациентов старческого возраста с ОКСпСТ, эта возрастная когорта остается крайне мало охвачена крупными рандомизированными исследованиями, целенаправленно исключаящими пациентов старших возрастных групп, таким образом сохраняется довольно обширный пробел в научном сообществе. [55, 109]. Тенденция к росту средней продолжительности жизни населения, способствует поиску решения проблемы пациентов ОКСпСТ старшего возраста [189].

Исходя из вышеперечисленного, современные рекомендации по ОКСпСТ ориентированы на пациентов более молодого возраста, что в итоге не может не сказаться на негативных исходах заболевания у пациентов старшего возраста [134]. Пациенты старческого возраста составили всего 6,7 % из 719 922 отобранных лиц

в 593 опубликованных исследованиях на тему острого коронарного синдрома с 1975 по 2009 года [108]. В связи с этим достаточно трудно экстраполировать данные этих исследований на группу людей старческого возраста.

Атеросклероз представляет собой непрерывно прогрессирующее заболевание, что увеличивает шанс развития острой окклюзии коронарной артерии в зависимости от возрастной характеристика пациента [168]. Кроме того, обычно острый коронарный синдром у возрастных пациентов сопровождается множественными другими хроническими заболеваниями, полипрагмазией, фрагильностью. Эти факторы способствуют проявлению нетипичных симптомов и синдромов, утраты мобильности, проявлений ятрогенеза, и множество различных проблем [145].

Исходя из вышеперечисленного, очевиден тот факт, что у пациенты старшего возраста имеют куда более высокие шансы различных осложнений и неблагоприятного исхода ОКСпСТ [41]. Однако в этом есть и положительные точки приложения, чем выше риск негативных явлений при ОКСпСТ, тем выше вероятность извлечь выгоду из своевременной медикаментозной и хирургической реваскуляризации артерии [146]. Несмотря на возможность извлечь максимальную пользу от реваскуляризации у пациентов старших возрастных групп высокого риска, в реальной клинической практике эти пациенты куда реже подвергаются тромболитической терапии и чрескожному коронарному вмешательству [43]. Основной причиной «бездействия» медицинского персонала является принцип «не навреди», что обуславливается высоким риском различных осложнений, в основном связанных с геморрагическими рисками [42, 179].

Однако отказ от реваскуляризации у пациентов старших возрастных групп с ОКСпСТ не всегда зависит от лечащего врача. У пациентов преимущественно старческого возраста существует множество факторов способствующих поздней диагностике ОКСпСТ, что в итоге приводит к потере драгоценного времени для проведения своевременной реперфузии инфаркт связанной артерии [84].

Своеобразной особенностью пациентов старших возрастных групп является то, что развитие хронических заболеваний начинает формироваться после 40 лет, и

дальше непрерывно прогрессирует, таким образом у пациента во время манифеста острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST встречается в среднем около 5 сопутствующих заболеваний, скрывающие проявления основного заболевания и осложняющие своевременную диагностику [69, 92]. Важным остается тот факт, что у пациентов старшей возрастной группы с ОКСпST присутствует группа патологий, связанных общим этиопатогенезом. Основным таким заболеванием является атеросклероз, который может поражать помимо коронарных артерий, артерии брахицефального дерева, что может осложнять сбор анамнеза и фиксацию диагностических критериев [142]. Важным остается ятрогенное воздействие вследствие длительного приема лекарственных препаратов, например, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, которыми часто злоупотребляют пожилые люди, может притупить болевой синдром при развитии ОКСпST, либо спровоцировать кровотечение, что может привести к вторичной ишемии миокарда вследствие явлений гемической гипоксии. Особенности течения заболевания у больных старшей возрастной группы также являются частая встречаемость повторных инфарктов миокарда [6], причем острый коронарный синдром у данной категории больных протекает преимущественно в безболевой форме [7]. Вследствие развития интракардиального фиброза, у возрастных пациентов часто развиваются блокады ножек пучка Гиса, что также осложняет диагностику острого коронарного синдрома.

Вследствие вышеперечисленных факторов, а именно скрытой клинической картины [46, 93], множественных сопутствующих заболеваний, измененной электрокардиограммы, позднему обращению за медицинской помощью, своевременная диагностика ОКСпST у пациентов преклонного возраста остается крайне затрудненной, что в итоге отражается на более обширном очаге некроза миокарда [107].

При анализе данных Национального реестра инфаркта миокарда, характерный болевой синдром в грудной клетке возникал вплоть до 90 % пациентов моложе 65 лет, при том что у пациентов старше 85 лет у 43,2 % пациентов острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST протекал без характерной

клинической картины [44, 139]. У пациентов старше 85 лет преобладали такие симптомы как чувство нехватки воздуха (50 %), потливость (25 %), верхние диспепсические расстройства (24 %), эпизоды потери сознания (20 %). Все эти перечисленные симптомы не являются специфическими для острого коронарного синдрома, и могут наводить клиницистов на поиск других заболеваний. Данный факт объясняет важность применения всем пациентам старческого возраста с атипичной клинической картиной проведения минимального диагностического алгоритма (электрокардиограммы, тропонины крови) [51, 26]. Важно не забывать тот факт, что с увеличением возраста пациентов с острым коронарным синдромом с отсутствием типичной клинической картины чаще характеризуются высокой частотой пульса и низкими параметрами артериального давления [80, 86].

Не редким остается тот факт, что зачастую сбор жалоб и анамнеза у пациентов старческого возраста становится невозможным в связи с явлениями когнитивной дисфункции, обусловленной как психическими, так и неврологическими заболеваниями, грамотный анализ электрокардиограммы, в том числе на фоне предшествующих блокад ножек пучка Гиса остается важным ключом диагностики острого коронарного синдрома [46, 135].

При затруднении электрокардиографической диагностики необходимо определить маркеры некроза миокарда, а именно тропонины и креатинкиназа-МВ фракция. При возможностях медузрения, необходимо провести эхокардиоскопическое исследование, что может позволить определить такие характерные показатели острого коронарного синдрома как появление новых зон нарушения локальной сократимости, снижение показателя фракции выброса левого желудочка. В тоже время эхокардиоскопическое исследование поможет определить патологию аорты, что может помочь с дифференциальным диагнозом с расслоением аорты.

При отсутствии вышеперечисленных методов исследования, может быть полезно рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Рентгенография может помочь определить легочную гиперемия и патологию аорты.

Гипертоническая болезнь является одной из самых часто встречаемых сопутствующих болезней у пациентов старших возрастных групп. В довольно большом количестве случаев, гипертоническая болезнь у пациентов старческого возраста протекает неконтролируемо, и зачастую привычными цифрами артериального давления для старшей возрастной группы являются 160 мм.рт.ст. и выше, таким образом клиницистов должны настораживать относительно нормальные цифры артериального давления у пациентов старческого возраста, что на самом деле может являться выраженной гипотонией для этой когорты пациентов.

Втором самым частым сопутствующим заболеванием является сахарный диабет, который сам по себе представляет большой фактор риска развития различных осложнений при остром коронарном синдроме, в это же время встречаемость сахарного диабета 2 типа растет пропорционально возрасту пациентов. Поражение нервных волокон при сахарном диабете зачастую приводит незначительного или вовсе отсутствующему болевому синдрому.

Надо сказать, что даже вовремя поставленный диагноз ОКСпСТ зачастую не приводит к своевременному началу лечения заболевания у пациентов старших возрастных групп [129]. На сегодняшний день отсутствуют статистические данные пациентов старшей возрастной когорты, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству при ОКСпСТ, к сожалению, абсолютное и процентное количество таких пациентов значимо ниже чем пациентов среднего возраста [71, 180]. Не смотря на тот факт, что пациенты старших возрастных групп подвергаются хирургической реваскуляризации куда реже, чем пациенты среднего возраста, нет никаких исследований указывающие на противопоказания к инвазивной стратегии у пожилых и старческих пациентов при остром коронарном синдроме.

В настоящее время получено довольно мало информации о протекании острого коронарного синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста [2, 31], а также о дальнейшем воздействии острого коронарного синдрома на прогноз и качество жизни в после выписки из стационара [140]. Остаются неизученными вопросы, касающиеся наилучшей тактики лечения больных старших возрастных

групп с острым коронарным синдромом [164]. Увеличивается количество исследований, указывающих на важность своевременного инвазивного вмешательства у пациентов старших возрастов, что в итоге не только уменьшает стационарную летальность, но и улучшает прогноз и качество жизни в отдаленный период [48, 89].

Например, в исследовании M.V. Yudi et al. [155], исследовались пациенты острым коронарным синдромом старше 85 лет. Больные распределены на две группы: первая группа получала первичное чрескожное коронарное вмешательство, вторая же группа получала консервативную терапию без стентирования или проведения тромболитической терапии. Конечная точка оценивалась летальным исходом. Достоверно установлено что пациенты перенёвшие первичное чрескожное коронарное вмешательство реже имели летальный исход как в стационарный, так и амбулаторно-поликлинические этапы.

В исследовании G.S. Gudnadottir et al. [169] было установлено, что пациенты пожилого возраста с сопутствующей хронической патологией имели повышенный риск летального исхода в первый год после ОКСпСТ. В тоже время у пожилых пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство риск оказался значимо ниже.

Y.-G. Sui et al. в 2019г. [148] установили, что благоприятный исход у пациентов старше 80 лет с ОКСпСТ выше у группы пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию (ЧКВ), в сравнении с пациентами подвергшихся консервативному лечению.

К важной группе пациентов с острым коронарным синдромом стали относиться хрупкие пожилые пациенты [103, 105]. Хрупкость представляет собой прогрессирующую физиологическую чувствительность, истощение и уменьшение резервов организма, когда практически любое внешнее или внутреннее воздействие может привести к значимому ухудшению здоровья, вплоть до фатального исхода [1, 8, 80].

M.P.J. Hermans с коллегами [137] исследовали связь между показателем хрупкости пациента, проведением чрескожного коронарного вмешательства и

летальным исходом. Ученные установили, что показатель хрупкости косвенно связан с кратковременной летальностью после проведения коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства, у хрупких пациентов с острым коронарным синдромом. Полученные данные свидетельствуют о том, что показатель хрупкости является важным критерием оценки возможных осложнений, связанных с проведением чрескожного коронарного вмешательства у пациентов старшего возраста.

Крупные научные исследования доказали, что количество пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом увеличивается и они подвергаются повышенному риску геморрагических и ишемических событий [23, 125]. С учетом геморрагического риска пациентам старшего возраста реже проводится инвазивная реваскуляризации, они также реже получают сильнодействующие антитромботические препараты такие как ингибиторы IIb/IIIa рецепторов, в это же время пациентов старших возрастных групп подвергаются более высокому риску летальных осложнений, связанный с ишемическими факторами [26, 172]. Преимущество хирургического подхода при ОКСпСТ непосредственно продемонстрировано в научных исследованиях, включающих проведение чрескожного коронарного вмешательства всем возрастам. Европейские и американские клинические рекомендации предлагают курировать ОКСпСТ одинаково независимо от возраста пациента. Важным является индивидуальный подход к каждому пациенту без обобщений в возрастную когорту. Итоговое решение по терапии должно оцениваться на сочетанной оценке баланса геморрагических и ишемических осложнений [21, 161].

Важным остается тот факт, что именно острый коронарный синдром является существенным фактором, увеличивающий риск прогрессирования когнитивных расстройств. На сегодняшний день известно, что у пациентов, после ОКСпСТ, когнитивные расстройства развиваются чаще, чем у остальной популяции. В тоже время у лиц с когнитивными расстройствами чаще развивается острый коронарный синдром, эти два факта позволяют установить взаимосвязь между двумя явлениями. Известно, что после перенесенного ОКСпСТ определены

морфологические изменения в нейронах, локализующихся в лобной доле и гипоталамусе. Вероятно, это связано с атеросклерозом, так как последний поражает как коронарные артерии, так артерии брахицефального дерева. В тоже время атеросклероз влияет на прогрессирование Альцгеймера, при котором обнаруживают атеросклеротические изменения в брахицефальных артериях.

Исследование ICON1 включило больных с острым коронарным синдромом, средний возраст которых составлял 80 лет. Оценка когнитивного статуса проводилась при помощи Монреальской когнитивной шкалы. Определено, что подавляющее количество пациентов страдало когнитивной дисфункцией, при этом впервые выявленные изменения встречались в 50 % случаев. Прогрессирование дисфункции выявлено у 3 из 4 пациентов в течении последующего года [138].

Таким образом у пациентов старших возрастов, перенесших острый коронарный синдром, наблюдается высокая частота встречаемости когнитивных расстройств на исходном уровне [95, 123, 124].

Важным фактором повреждения головного мозга у пациентов ОКСпСТ представляет собой снижение мозгового кровотока [96], вследствие возникшей недостаточности кровообращения, на фоне острого повреждения миокарда. При новых возникших условиях гемодинамики, головной мозг испытывает гипоперфузию, что в итоге негативно складывается на когнитивных функциях. Принято считать, что когнитивные нарушения проявляются при уменьшении фракции выброса миокарда менее 40 %, но нельзя исключить их появление при сохраненных значениях фракции выброса [162].

Группа исследователей, возглавляемая D. Kay [128] проанализировали множество исследований, обобщающих связь острого коронарного синдрома и когнитивными расстройствами. Выявлена прямая связь между развитием острого коронарного синдрома и прогрессированием когнитивных расстройств. К сожалению, не до конца изученными остаются этиология и патогенез развития когнитивных расстройств и их связь с острым коронарным синдромом.

Доказано что большинство проявлений когнитивной дисфункции, носящей преходящий характер вовремя ОКСпСТ в итоге приводила к инвалидизации

пациентов в отдаленный период [3, 47]. Пациентов претерпевающим эпизоды когнитивной дисфункции во время острого периода острого коронарного синдрома нуждаются в надлежащем осмотре и возможной коррекции терапии с целью профилактики прогрессирования явлений когнитивной дисфункции [43].

При этом ухудшение когнитивной функции однозначно связано с отказом от проведения оперативной реваскуляризации миокарда [184]. К сожалению пациенты с когнитивными расстройствами крайне редко получают необходимую в их случае помощь, что в итоге приводит к прогрессированию когнитивных расстройств и формированию порочного круга [54, 75].

Группа ученых во главе с А. Вагай. [114] обследовали более 40 000 пациентов. Ими установлено, что пациенты острым коронарным синдромом в совокупности с умеренными когнитивными расстройствами значительно реже получают чрескожное коронарное вмешательство, нежели пациенты, с незначительной степенью когнитивной дисфункции [132].

В данном контексте нельзя не упомянуть о пациентах старших возрастных групп страдающих старческой астенией [83, 99]. Старческая астения представляет собой совокупность клинических симптомов, включающих в себя снижение массы тела, уменьшение силы кистей рук, немотивированную утомляемость, снижение скорости передвижения и повышение риска падений. В исследовании ACTION проводилось сравнение возрастных пациентов со старческой астенией и без нее. В исследовании установили, что независимо от других различных факторов, пациенты старшего возраста с астенией, получали лечение в виде чрескожного коронарного вмешательства реже, чем остальные пациенты [100], что привело к ухудшению прогноза неблагоприятных событий вследствие острого коронарного синдрома. Однако у пациентов старших возрастных групп, страдающих старческой астенией, перенесших неотложное хирургическое вмешательство в виде чрескожного коронарного вмешательства, встречаемость больших и малых кровотечений была выше, чем во второй группе. Таким образом важен индивидуальный подход к каждому пациенту острым коронарным синдромом в совокупности со старческой астенией.

Остаются неизученными вопросы о возможности улучшения прогноза и качества жизни у пациентов старшего возраста в отдаленный период после ОКСпСТ. В настоящее время в науке остаются достаточно черных пятен, скрывающих ответы на данные вопросы. Острый коронарный синдром подразумевает прием множества лекарственных препаратов, ранее незнакомых пациенту, в тоже время пациенты получают список различных назначений по мониторингу сердечной деятельности. К сожалению, учитывая реалии современного темпа жизни, врачам зачастую не хватает времени чтобы грамотно и корректно донести всю эту информацию до пациентов пожилого и старческого возраста. Пациенты старших возрастных групп с хрупкостью и когнитивными нарушениями нуждаются в помощи как со стороны мед персонала, так и со стороны ближайших родственников. Грамотный подход к оказанию помощи этим пациентам будет способствовать замедлению прогрессирования когнитивных расстройств и явлений хрупкости. Оказание надлежащей помощи и заботы, поможет снизить число последующих госпитализаций, продлит и главное улучшит качество жизни пациентов старших возрастных групп, перенесших острый коронарный синдром. Представляется важным индивидуальная оценка рисков геморрагических и ишемических осложнений у этой когорты пациентов для минимизации возможных рисков неблагоприятных событий, учитывая максимально возможное количество факторов риска, современным клиницистам под силу улучшить качество оказываемой помощи, что непременно приведет к улучшению прогноза для продолжительности и качества жизни в отдаленный период после острого коронарного синдрома. Однозначно важным представляет собой факт необходимости дальнейшего медицинского наблюдения за пациентами старшей возрастной группы на амбулаторно-поликлиническом этапе. Известно, что пожилые, и особенно пациенты старческого возраста имеют сложности в посещении поликлиник для осмотра и коррекции терапии. Возможно необходимо включить в государственные программы посещение медперсонала гериатрических пациентов в условиях их собственного дома, где это представляет для них максимальную безопасность и уют.

1.2 Ремоделирование миокарда в отдаленный период после перенесенного острого коронарного синдрома

Термин «ремоделирование сердца» начал использоваться в данных литературы конце 70-х годов XX века с целью обозначения механических и функциональных изменений миокарда после перенесенного острого коронарного синдрома.

Острый коронарный синдром является мультифакторным заболеванием с различными вариантами исхода [66]. Так, например, у двух пациентов, клинически схожих в острый период заболевания, в отдаленный период формируются совершенно разные картины: у одного миокард существенно не изменяется относительно исходного состояния, а у другого происходит расширение полостей, снижение ФВ и развитие сердечной недостаточности [2, 11]. К сожалению, в наше время достоверно не изучено, что именно приводит к неправильному ремоделированию миокарда после перенесенного инфаркта, и нет возможности провести стопроцентную профилактику такого ремоделирования [188]. Однако некоторая информация все-таки существует – достоверно известно, что острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST вызывает сердечную недостаточность чаще, чем острый коронарный синдром без подъема сегмента ST [118]. Установлено, что чем больше прошло времени от начала острой ишемии до реваскуляризации, тем больше риск развития неправильного ремоделирования сердца. Также доказано, что инфаркты передней локализации имеют более неблагоприятный прогноз [11, 88].

Эпидемиология постинфарктной сердечной недостаточности

В последние годы распространение хронической сердечной недостаточности неуклонно растет. Связано это не только с увеличением продолжительности жизни, но и с увеличением роста ишемической болезни сердца. По данным исследований ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА Декомпенсация-ХСН, проведенных в РФ с 1998 по 2014 гг., выявлена неутешительная закономерность роста хронической сердечной недостаточности в популяции в целом от 4,9 до 10,2

%; также выросло количество терминальных форм хронической сердечной недостаточности – с 1,2 до 4,1 % [98]. Согласно этому исследованию, до 60 % случаев хронической сердечной недостаточности были вызваны перенесенным в прошлом инфарктом миокарда.

По данным Л.А. Бокерия и др. [34], ишемическое ремоделирование включает в себя следующие процессы: растяжение и, как следствие, истончение миокарда, что приводит к сферообразному изменению геометрии левого желудочка, разрастанию соединительной ткани в поврежденных участках миокарда, гипертрофию кардиомиоцитов в неповрежденных сегментах. Отсюда становится ясно, что процесс постинфарктного ремоделирования затрагивает как непосредственно пораженные участки миокарда, так и относительно не испытывающие ишемию кардиомиоциты.

В миокардиальной ткани можно выделить три основные составляющие: кардиомиоциты, интерстициальный матрикс и капиллярную микроциркуляцию. Анализ всех трех компонентов создает серьезное понимание процесса ремоделирования миокарда и объяснение будущих терапевтических назначений [9, 67]. Кардиомиоцит окончательно дифференцируется и развивает натяжение при укорочении [76]. Интерстициальный матрикс обеспечивает устойчивый к стрессу упругий каркас, состоящий из коллагена первого и третьего типа, который соединяет кардиомиоциты и поддерживает взаимосвязь между миофиламентами и их капиллярной микроциркуляцией [182].

Развитие острой ишемии миокарда приводит к миграции макрофагов, моноцитов и нейтрофилов в зону ишемии, что инициирует внутриклеточную передачу сигналов и нейрогормональную активацию, что приводит к ограничению воспалительного ответа. Сдвиги в характеристиках кровообращения определяются в первую очередь величиной некротизированных кардиомиоцитов, влиянием симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ремоделирование миокарда после перенесенного острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST можно условно разделить на две фазы: раннюю и позднюю [70]. При этом поздняя фаза является ремоделированием геометрии

левого желудочка, что связано с расширением и искажением формы желудочка и гипертрофией отдаленных кардиомиоцитов. Неспособность стабилизировать повышенное напряжение на кардиомиоциты приводит к прогрессирующей дилатации, вовлечению миокарда пограничной зоны и ухудшению сократительной функции миокарда [68].

Раннее ремоделирование

Расширение инфаркта происходит в результате деградации коллагеновых структур внеклеточного матрикса сериновыми протеазами и активации матричных металлопротеиназ (ММП), высвобождаемых из клеточных элементов крови [49]. Экспансия инфаркта происходит в течение нескольких часов после возникновения острой ишемии, что приводит к истончению стенки и расширению желудочка, что является причиной увеличения диастолического и систолического напряжения в ткани миокарда [90]. Усиленное напряжение на стенку миокарда является сильным стимулом для развития гипертрофии миокарда, опосредуемой механорецепторами и трансдуцируемой во внутриклеточную сигнализацию, частично через высвобождение ангиотензина II, что способствует усиленному синтезу сократительных субъединиц [15, 20]. Вызванные адаптивные реакции сохраняют ударный объем за счет вовлечения миокарда, не касающегося зоны инфаркта. Расширение зоны инфаркта способствует деформации рядом расположенной зоны, а также отдаленного миокарда, что вследствие закона Франка-Старлинга увеличивает ударный объем. Сдвиги гемодинамики стимулируют симпатическую адренергическую систему, которая активирует синтез катехоламинов надпочечниками, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует выработке предсердных и мозговых натрийуретических пептидов (ANP и BNP), данные изменения активируют закон Франка-Старлинга, что приводит к временному улучшению инотропной функции левого желудочка. Такие изменения в ранний период инфаркта миокарда реализуются через феномен «соскальзывания» мышечных волокон непораженных участков миокарда. Удлинение миокардиальных волокон приводит к их истончению и, как следствие, к изменению геометрии сердца [51, 131].

Позднее ремоделирование включает в себя гипертрофию кардиомиоцитов и изменения в структуре желудочков с целью развития равномерного распределения напряжения на миокард [46].

Ремоделирование и гипертрофия

Гипертрофия миокарда – это реакция адаптации во время процессов постинфарктного ремоделирования миокарда, направленная на стабилизацию инотропной функции миокарда [12]. Саркомерные белки, α -актины гладких мышц и скелета и легкие цепи миозина 1a и 2a, ферменты (ангиотензинпревращающий фермент) и ростовые факторы (эндотелин-1), инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста индуцируются и регулируются гипертрофическими стимулами [19, 141].

Тройная спиральная структура коллагена делает его способным оказать сопротивление к ферментной деградации, за исключением ММП, которые секретируются в интерстициальный матрикс в форме латентного профермента. Для активации ММП требуется ферментное расщепление последовательности пропептида [72, 143]. ММП-1 (коллагеназа) расщепляет коллаген на фрагменты $\frac{3}{4}$ и $\frac{1}{4}$, которые расщепляются с помощью ММП-2, ММП-9 (желатиназы) и ММП-3 (стромелизин). Деструкция соединительной ткани преобладает над синтезом примерно до двух недель от момента развития инфаркта миокарда. На протяжении всего этого времени концентрация ММП-1 остается повышенной [10, 74]. После двух недель с момента инфаркта миокарда начинает преобладать активность ТИМП-1, что способствует повышенной инфильтрации фибробластами зоны повреждения, накоплению коллагена в зоне некроза, формированию рубца, что приводит к уплотнению стенки сердечной мышцы и снижению риска дальнейшей дилатации последней [9, 16].

При отсутствии клинических и эхокардиоскопических признаков сердечной недостаточности говорят о физиологическом варианте ремоделирования. Как правило, оно формируется у больных с субэндокардиальным инфарктом миокарда без зубца Q [18, 32, 182].

В поздний период процесса ремоделирования происходит постепенное уменьшение разности переходной зоны между рубцовой и миокардиальной тканями, что приводит к поздней сферификации левого желудочка и, как следствие, к его дилатации [13]. Позднее постинфарктное ремоделирование в основе своей несет дезадаптацию и приводит к развитию и увеличению сердечной недостаточности [36].

Факторы, влияющие на процессы ремоделирования

После перенесенного острого коронарного синдрома в крови отмечается увеличение некоторых гормональных факторов. Их количество напрямую связано с очагом и трансмуральностью инфаркта миокарда. Изначально нейрогуморальная активация носит адаптационный характер и служит для поддержки инотропной функции сердца, однако в будущем приобретает патологический характер, что приведет к прогрессированию сердечной недостаточности [4].

В ответ на острую ишемию миокарда возникает активация симпатической нервной системы, что приводит к увеличению инотропного и хронотропного эффектов миокарда, что на начальной стадии заболевания благоприятно сказывается на поддержании гемодинамики [116]. Однако в последствии активация симпатической нервной системы влечет за собой негативные факторы. Основным неблагоприятным фактором является повышение давления напряжения левого желудочка и, как следствие, увеличение зоны расширения инфаркта миокарда, что увеличивает потребность последнего в кислороде. На отдаленных этапах ремоделирования гиперактивация симпатической нервной системы влияет на процессы, приводящие к гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза миокарда левого желудочка. Доказано, что повышение циркулирующего норэпинефрина приводит к ухудшению прогноза для таких пациентов [196].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы направлена на поддержание артериального давления путем вазоконстрикции и задержки жидкости; эти процессы увеличивают внутрижелудочковое давление, что неблагоприятно сказывается на дальнейших процессах ремоделирования левого желудочка.

Ангиотензин II стимулирует синтез ДНК и белка в кардиомиоцитах и в фибробластах. Ангиотензин II увеличивает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию нейрогуморальных медиаторов к месту их действия, а также влияет на процессы апоптоза. Он также активирует симпатическую нервную систему. Повышенная активность альдостерона увеличивает синтез коллагена и, как следствие, формирование рубца [151].

Потеря функциональных кардиомиоцитов в результате гибели клеток после инфаркта миокарда значительно влияет на развитие последующего ремоделирования левого желудочка, вызывает нарушения функций сердца и сердечную недостаточность. Научные исследования доказали, что дисбаланс регуляции аутофагии может способствовать гибели кардиомиоцитов [160]. Тем не менее основные механизмы того, как происходит гибель кардиомиоцитов, обусловленная аутофагией, остаются неясными. Н. Zhang, Y. Yin, Y. Liu [119] показали, что в ответ на ишемическое повреждение миокарда *in vivo* и *in vitro* активность аутофагии быстро увеличивалась, но за ней следовал процесс нарушения аутофагической деградации, о чем свидетельствует стойкий высокий уровень беклина-1 до 12 недель после инфаркта миокарда. Результаты исследований как тандемного аденовируса mRFP-GFP-LC3, так и лизосомального ингибитора хлорохина подтверждают дефект индукции аутофагии при повреждении ишемией. Нарушение потока аутофагии, вызванное не только фармакологически CQ, но и генетически нокдауном беклина-1 (beclin-1), усиливает экспрессию RIP3 и усугубляет OGD-индуцированную гибель некротических кардиомиоцитов и сердечную дисфункцию, в то время как повышенная регуляция аутофагии специфической для сердца гиперэкспрессией беклина-1 (beclin-1) частично купировала сердечную дисфункцию после инфаркта миокарда. Кроме того, конститутивная активация некроптоза путем принудительной сердечно-специфической сверхэкспрессии RIP3 усугубляет гибель некротических кардиомиоцитов [166], ремоделирование сердца после инфаркта миокарда и сердечную дисфункцию, но все это может быть улучшено ингибированием некроптоза нокдауном RIP3. Эти результаты позволяют предположить, что

опосредованная аутофагией дисфункция некроптоза механически способствовала потере кардиомиоцитов, неблагоприятному ремоделированию желудочков и прогрессирующей сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [14, 15]. Ингибирование некроптоза может быть потенциальной целью предотвращения постинфарктного ремоделирования сердца и сердечной недостаточности [4].

Изменения в метаболизме энергетического субстрата миокарда, возникающие при сердечной недостаточности, а также причины и последствия этих нарушений мало изучены. Имеются данные, свидетельствующие о том, что нарушение метаболизма субстратов способствует сократительной дисфункции и прогрессирующему ремоделированию левого желудочка, что характерно для состояния сердечной недостаточности. Общая концепция, возникшая недавно, заключается в том, что отбор миокардиального субстрата является относительно нормальным на ранних стадиях сердечной недостаточности; однако на поздних стадиях происходит подавление окисления жирных кислот, усиление гликолиза и окисления глюкозы, снижение активности дыхательной цепи и нарушение резерва митохондриального окислительного потока.

Yudi et al. [155] установили влияние первичного чрескожного коронарного вмешательства на ремоделирование миокарда в отдаленном периоде (спустя 12 месяцев), выводы получились достаточно предсказуемыми. Пациенты, перенесшие первичное чрескожное коронарное вмешательство, спустя 12 месяцев имели более низкие значения предсердного натриуретического фактора и менее выраженные проявления диастолической дисфункции миокарда ЛЖ по сравнению с консервативной группой, они показали лучшую переносимость физических нагрузок. В тоже время в острый период острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST эти пациенты имеют повышенный риск развития геморрагических осложнений, что важно учитывать при проведении чрескожного коронарного вмешательства и назначении агрессивной антиагрегантной терапии. Современные данные не объясняют однозначно все патогенетические механизмы и субстраты

ремоделирования миокарда после острого коронарного синдрома, и нуждаются в углубленном изучении

1.3 Матриксные металлопротеиназы и их роль в развитии ремоделирования миокарда

С учетом увеличения длительности жизни, растет число пациентов, страдающих ХСН вследствие перенесенного острого коронарного синдрома. В Российской Федерации количество ХСН за несколько десятков лет выросло более чем в 2 раза, причем сильный прирост получили тяжелые формы (функциональные классы III, IV) [22]. Основной причиной развития хронической сердечной недостаточности остается острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

ОКСпST – это неотложное состояние, которое развивается вследствие длительного (более 30м) нарушения кровоснабжения миокарда, приводящее к некрозу последнего. ОКСпST сопровождается различными процессами репарации, который, однако в итоге может трансформироваться в длительное патологическое ремоделирование левого желудочка. В последние десятилетия, достигнут колоссальный прогресс в лечении ОКСпST [186]. С появлением возможности влиять на причину развития ОКСпST, а именно острый тромбоз атеросклеротической бляшки, стало возможным точно направленное лечение ОКСпST для достижения своевременной реваскуляризации миокарда. Благодаря достижениям науки в лечении острого коронарного синдрома, увеличивается число выживших пациентов, которые в последующий претерпевают ремоделирование миокарда, что приводит к развитию тяжелых форм хронической сердечной недостаточности [36].

Основной причиной развития тяжелых форм ХСН после ОКСпST остается сложный процесс ремоделирования, обусловленный механическими, биохимическими и патофизиологическими процессами, результатом которых является дилатация камер сердца и снижение систолической функции миокарда. Сложный механизм каскадов вышеперечисленных реакций остается до конца

неизученным. В последнее десятилетие появляются сведения [156], о значимом факторе влияния маркеров деструкции внеклеточного матрикса, а именно матриксных металлопротеиназ в сложных механизмах ремоделирования сердца после ОКСпСТ. Матриксные металлопротеиназы являются металло-зависимыми энзимами, основной целью которых являются множественные процессы деградации интерстициального матрикса. ММП влияют на процессы размножения, дифференцировки, гибели и транспортной коммуникации клеток. Действия ММП происходит не только в патологических процессах, но также известно повышение концентрации ММП в период беременности, в тоже время ММП повышается при сердечно-сосудистых заболеваниях, онкологических и инфекционных заболеваниях [5, 98].

Семейство ММП имеет общие характерные черты. Как правило семейство состоит из предшественника белка, который включает в себя до 100 аминокислот, и домена примерно из 180 аминокислот [60, 159]. Семейство ММП разносторонне воздействуют на различные ткани. В процессах ремоделирования миокарда после острого коронарного синдрома наибольшую роль играют ММП-9 [29, 30].

После острого коронарного синдрома в левом желудочке начинает происходить ряд биохимических реакций, направленных на репарацию поврежденного миокарда, которые включает в себя процессы очищения наркотизированного миокарда и формирования рубцовой ткани [35, 37]. Вышеперечисленные изменения называются ремоделированием, а ММП-9 является его основным инициатором. ММП-9 непосредственно воздействует на интерстициальный матрикс, и опосредованно на клеточное звено, а конкретнее лейкоциты и фибробласты. ММП-9 координирует различные аспекты ремоделирования левого желудочка [33, 195] что связано с процессами воспаления во время острого коронарного синдрома. Лейкоциты, направляющиеся в зону некроза, высвобождают различные цитокины, которые способствуют выработке ММП-9. В это же время ММП-9 катализирует цитокины и хемокины [38]. Эти процессы приводят к усилению воспалительной реакции. Опыты на мышах показали, что ингибирование активности ММП-9 может приводить к улучшению

клинической картины [63, 64, 65]. Однако иногда повышенная концентрация ММП-9 характеризуется положительными реакциями в процессах репарации поврежденного миокарда. Двоякость действия ММП-9 оставляет открытым вопросы положительного и отрицательного воздействия ММП-9 на процессы ремоделирования миокарда [71, 87].

Лейкоциты являются источником ММП-9 после острого коронарного синдрома как у людей, так и у экспериментальных животных моделей [122]. У крыс инфильтрация миокарда лейкоцитами происходит через пару минут после манифеста острого коронарного синдрома, и достигает максимальных значений в первые сутки, и уменьшаться к третьему дню. ММП-9 содержится в гранулах желатиназы [117] и может в последствии высвободиться. К концу первой недели после острого коронарного синдрома число нейтрофилов возвращается к референсным значениям [152]. ММП-9 разрушая интерстициальный матрикс, способствуя пенетрации макрофагов область формирующегося рубца [35].

Дж. Ангелини и Д. Флего [158] доказали, иммунную составляющую в процессах ремоделирования миокарда, так ими установлено что у пациентов с острой ишемией миокарда активность эффекторных Т-клеток находится на повышенной уровне. Есть вероятность, что иммунный дисбаланс может играть важную роль в развитии острого коронарного синдрома. В опытах показано, что матриксная ММП-9 участвует расщеплении CD31. Высокие концентрации ММП-9 играют важную роль в высвобождении домена на эффекторных Т клетках пациентов с острым коронарным синдромом [78, 79].

ММП-9 участвует во многих процессах управление воспаления и пролиферации во время острого коронарного синдрома [91]. Уровни ММП-9 повышаются в короткие сроки после острого коронарного синдрома и сохраняются повышенными в течение первой недели у различных биологических видов [174]. Рост концентрации ММП-9 после острого коронарного синдрома с подъемом связан с повышенным числом лейкоцитов и расширением полости левого желудочка [32, 94]. Расщепление ММП-9 уменьшает число клеток воспаления после острого коронарного синдрома, что замедляет расширение левого желудочка, и

предотвращает синтез соединительной ткани, способствует образованию сосудов и тормозит процессы ремоделирования левого желудочка.

Несмотря на вышеуказанное, существуют достаточно мало научных исследований, объясняющие воздействие ММП-9 на ремоделирование миокарда левого желудочка при развитии острого коронарного синдрома. Д. Келли, Дж. Кокерил [174] нашли взаимосвязь между сниженной систолической функцией миокарда и высокой концентрацией ММП-9 в острый период острого коронарного синдрома. Напротив, стабильные уровни плато ММП-9 ассоциировались с относительно сохранной функцией миокарда и меньшими изменениями полостей последнего. Это говорит о том, что резкое повышение концентрации ММП-9 после острого коронарного синдрома тесно связано с патологическими изменениями миокарда [97]. Важно оценивать длительность повышения ММП-9, а не короткий взрыв повышения концентрации. Группа ученых во главе с Бланкенбергом [173] доказали негативное влияние ММП-9 на исход при остром коронарном синдроме. Так ММП-9 коррелировала с белками-реагентами острой фазы воспаления IL-6, и фибриногеном. Сквайр с коллегами доказали, что более высокая концентрация ММП-9 коррелирует с дилатацией и увеличением объема левого желудочка и снижением инотропной функции после острого коронарного синдрома. Vasap с коллегами провела обработку данных Фремингемского исследования и обнаружила, что концентрация ММП-9 в сыворотке крови тесно связана диастолической дисфункцией левого желудочка. Уровни ММП-9 имели корреляцию с дилатацией левого желудочка, снижением инотропной функции желудочков и неблагоприятным ремоделированием левого желудочка у после острого коронарного синдрома. Изучение множественных корреляций между разными биохимическими маркерами и индексами ремоделирования левого желудочка показало, что самые стабильные биомаркеры, участвующие в ремоделировании ЛЖ, связаны с нейрогормональной активацией.

В последнее десятилетие уделяют много внимания роли ММП-9 в процессах раннего ремоделирования миокарда при остром коронарном синдроме, однако

довольно мало научных исследований изучающих роль ММП-9 в отдаленный период.

Группа ученых во главе с А. Ворхес [116] продемонстрировали, что изучение биомеханических характеристик миокардиальной ткани во время острой фазы острого коронарного синдрома крайне важно для объяснения механизмов формирования рубца после ОКСпСТ. Эластичная ткань в зоне рубца может привести к дилатации левого желудочка и механическим дефектам, в то время как слишком жесткая ткань, непосредственно приведет к прогрессированию диастолической дисфункции. Мутация в гене коллагена у крыс способствуют дилатации и возможно разрыву миокарда после острого коронарного синдрома. Формирование ковалентных связей, стабилизирующих коллаген катализируется ферментом лизилоксидазой. Исследования доказали, что расщепление ММП-9 значительно увеличивает концентрацию лизилоксидазы в зоне острой ишемии миокарда через неделю после острого коронарного синдрома, что значительно снижает количество неактивной лизилоксидазы [163]. Фибронектин является белком, активирующим лизилоксидазу. Он является основой для сборки коллагена [165]. В тоже время Фибронектин предствляется субстратом для расщепления ММП-9.

Расщепление ММП-9 уменьшает фиброзирование за счет множественных механизмов [183]. Фиброзирование усиливается при распаде внеклеточного матрикса. Частицы интерстициального матрикса, или коллагенные фрагменты связываются с рецепторами клеточной поверхности и усиливают фиброз [187]. Расщепление ММП-9 ограничивает образование фибронектина, что объясняет уменьшение степени фиброза. Изменения в тканевом детрите влияют на синтез и распад коллагена [175]. Согласно закону Франка-Старлинга, полость левого желудочка увеличивается в ответ на напряжение, что объясняет усиление синтеза коллагена после острого коронарного синдрома. Важным остается факт неоваскулогенеза, делеция ММП-9 способствует неоваскулогенезу, что уменьшает воздействие гипоксии, коллагенообразованию и способствует сохранению и отсутствию увеличения зоны некроза [10].

Связь между структурой рубца и его прочностью во время острой стадии острого коронарного синдрома сложно переоценить. Важно определить, предотвращает ли делеция ММП-9 как расширение в ранний период, так и диастолическую дисфункцию в поздний период ремоделирования

ММП-9 однозначно играет решающую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и процессах ремоделировании миокарда после острого коронарного синдрома. Стереохимическое соотношение между ММП-9 и ТИМП-1 является важным фактором оценки процессов ремоделирования.

ТИМП-1 являются низкомолекулярными белками, благодаря своим рецепторам, они связываются с активным доменом ММП, таким образом ингибируя последний. Помимо основных свойств, ТИМП обладают дополнительными характеристиками, не связанными с ингибированием ММП [175]. Эти характеристики включают стимуляцию и ингибирование клеток и сосудов.

Д. Келли с коллегами [175] выявили взаимосвязь между концентрацией ТИМП-1 и степенью дисфункции левого желудочка после острого коронарного синдрома. Определена связь концентрации ТИМП-1 с очагом и степенью дисфункции миокарда. Эти связи оказались продольными, проявлялись в первые дни после острого коронарного синдрома и сохранялись до месяца.

Высокая концентрация ТИМП-1 установлена у мужчин, потребителей табачных изделий и лиц страдающих артериальной гипертензией, что позволяет теоретически представить, что ТИМП-1 в крови может быть предиктором развития ОКСпСТ. В тоже время высока вероятность, что повышенная концентрация ТИМП-1 связана с ответом на повышение концентрации ММП.

М.В. Голдбергова [190] определила взаимосвязь между уровнями ТИМП-1 и дисфункцией левого желудочка после острого коронарного синдрома. Так низкая фракция выброса коррелировала с высокими концентрациями ТИМП-1. Об схожих результатах сообщал

К несчастью, не установлено что высокий уровень ТИМП-1 может положительно влиять на систолическую или диастолическую функцию миокарда

левого желудочка, или на процессы ремоделирования после острого коронарного синдрома. Скорей всего это связано с тем, что концентрация ТИМП-1 в связана с размером острой ишемии миокарда. Повышение уровня ТИМП-1 в течение суток может быть спровоцировано повреждением миокарда вследствие реперфузии после ЧКВ. Интересна связи ТИМП-1 и лечение статинами и бета-блокаторами в анамнезе. Статины могут стимулировать ТИМП-1. В тоже время тромбэктомия во время острого коронарного синдрома может снизить концентрацию циркулирующего ТИМП-1. Вероятно это связано с улучшением процессов микроциркуляции.

ММП-8. секретируется как неактивный фермент. Активация ММП-8 может связана с активными формами кислорода, высвобождаемыми различных цитокинов. Вероятно, это связано с тем, что активация ММП-8 связана с локальным воспалением, а не системным кровотоком [149]. После всех процессов активации, ММП-8 может приступать к своей активности, в частности, ММП-8 может разрушать коллаген I типа, который является основным компонентом фиброзной стенки, который защищает сосуды от разрыва [167].

В 2001 году было продемонстрировано, что ММП-8 экспрессируется клетками эндотелия, и макрофагами в атеросклеротических бляшках по всему сосудистому руслу, тем самым показывая, что экспрессия ММП-8 выходит за рамки одного действия.

Однако концентрация ММП-8 в плазме довольно редко определялась в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в частности с острым коронарным синдромом, поэтому необходимы дополнительные исследования. В недавнем исследовании по поводу оперативного лечения атеросклеротических бляшек в сонных артериях установлено [197] концентрация ММП-8 была выше в плазме пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками, нежели со стабильными. В другом исследовании изучалась концентрации ММП-8 у пациентов, перенесших коронароангиографию [59]. Выяснилось, что концентрация ММП-8 коррелировала с ростом атеросклеротического повреждения коронарного русла. Момияма с коллегами [144] определили, что уровень ММП-8 выше у

пациентов со стенокардией I функционального класса, чем у группы контроля. При этом концентрация ММП-8 была значимо выше у пациентов с нестабильной стенокардией [191]. И разумеется вытекая из вышеперечисленного, концентрации ММП-8 оказались значимо повышены при остром коронарном синдроме [157]. Суммируя вышесказанное уровень ММП-8 неуклонно рос при прогрессировании атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек.

Важное открытие показали Tuomainen с коллегами [157], они доказали, что концентрация ММП-8 в сыворотке крови является независимым предиктором острого коронарного синдрома. ММП-8 установлена как предиктор летального исхода у мужчин с субклиническим атеросклерозом. Повышенная концентрация ММП-8 в сыворотке крови увеличивала риск смерти от сердечно-сосудистых независимо от других причин. Однако остается неизвестным важность ММП-8 как предиктора сердечно-сосудистой смертности у женщин.

Повышение концентрации ММП-8 может говорить о субклиническом атеросклерозе, и возможно требовать углубленной диагностики пациентов.

К сожалению, на сегодняшний день, остаются открытыми много различных вопросов, связанных с ролью ММП в процессах ремоделирования миокарда после острого коронарного синдрома. Не ясны отличия механизмов формирования рубца и взаимосвязь с маркерами деградации внеклеточного матрикса. Не ясна прогностическая ценность ММП, и возможность выделения ее как предиктора снижения систолической и диастолической функции миокарда, и процессов ремоделирования после ОКСпСТ.

Нет однозначного мнения об негативном воздействии матриксных металлопротеиназ на процессы ремоделирования миокарда после ОКСпСТ. Существуют исследования, говорящие о благоприятном воздействии последних и ТИМП в структура поддержание систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, в тоже время нельзя отрицать тот факт, что большинство исследований находит негативное воздействие маркеров деградации внеклеточного матрикса на вышеперечисленные процессы, что подтверждает немногочисленные

клинические исследование направленные на проблему ОКСпСТ и процессам ремоделирования в отдаленный период.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

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.

Пациенты были обследованы на двух этапах: первый этап до проведения ЧКВ (при поступлении в ПРИТ кардиологического отделения № 2), второй этап спустя 6 месяцев после проведения реваскуляризации (Рисунок 1).

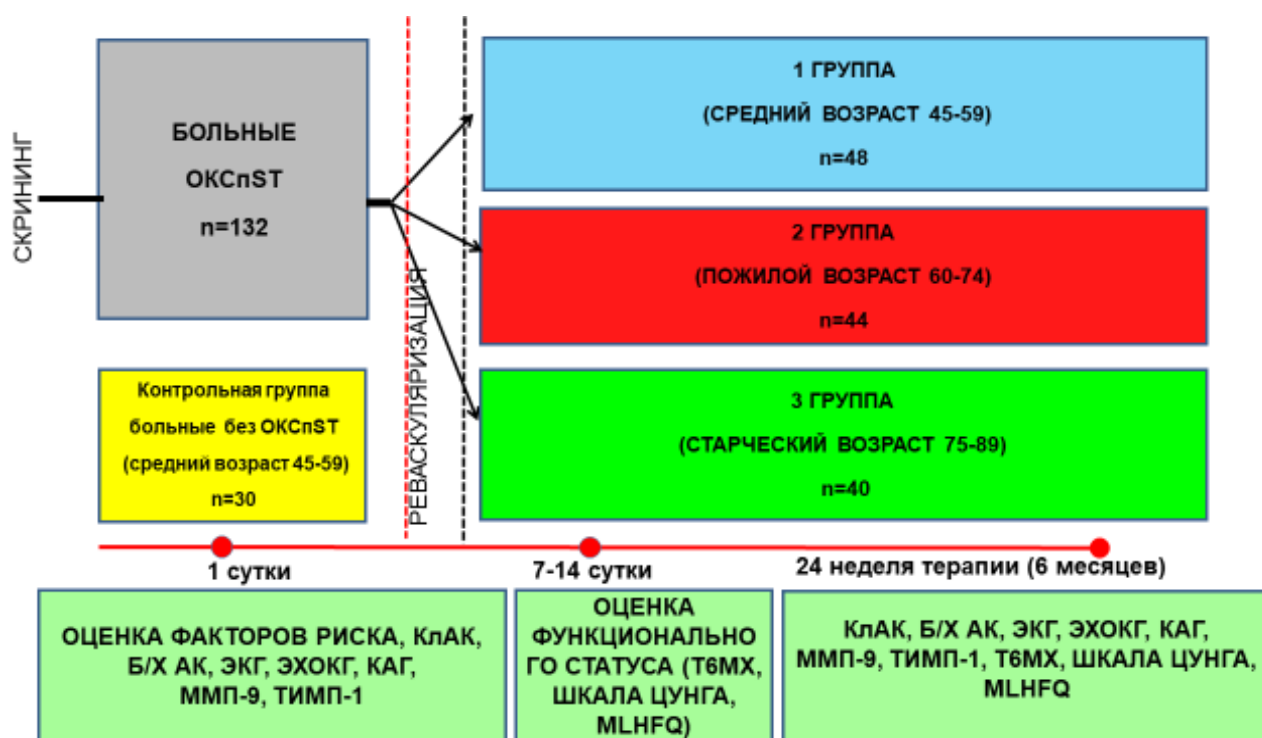


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Инфаркт миокарда диагностирован на основании как минимум двух из перечисленных критериев: элевации сегмента ST в двух и более смежных отведениях электрокардиограммы, повышения маркеров некроза миокарда и их снижения в динамике, появления зоны нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии и свежей окклюзии/субтотального стеноза артерии по данным коронароангиографии. 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.

Критерии включения в исследование: ОКСпST с успешной реваскуляризацией миокарда (ангиографический кровоток TIMI 3, купирование болевого синдрома) методом чрескожного коронарного вмешательства в первые 12 часов от начала ангинозного приступа; промежуточная ФВ ЛЖ (40–49 %); функциональный класс по Killip I.

Критерии исключения: не соблюдение протокола по временному интервалу реваскуляризации миокарда, ОКС без подъема сегмента ST, ФВ ЛЖ менее 40 %; осложнения в ранний период (гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, тромбозы стента, значимые кровотечения, механические осложнения), Сопутствующие заболевания: острые воспалительные или инфекционные, новообразования, 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 110 г/л); гемодинамически значимые стенозы митрального и аортального клапанов; врожденные пороки сердца, патология перикарда, кардиомиопатии; критические стенозы митрального и аортального клапанов; врожденные пороки сердца, патология перикарда, кардиомиопатии; перенесенные

оперативные вмешательства в ближайшие 6 месяцев, нарушение протокола реабилитации.

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

Общая группа была разделена на 3 промежуточных группы в зависимости от возраста больных. В первую группу входили пациенты среднего возраста (СрВ) – 48 человек. Вторую группу составили больные пожилого возраста (ПожВ) – 44 человека. Третья группа – больные старческого возраста (СтВ), их было 40 человек (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Показатели, единицы измерения	Пациенты			
	СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40	Группа контроля, n = 30
Возраст	53,7 [48,4; 57,6]	65,3 [62,2; 71,1]	79,2 [73,1; 81,6]	54,9 [50,4; 58,5]
Рост, м	1,74 [1,68; 1,80]	1,68 [1,64; 1,74]	1,7 [1,67; 1,74]	1,73 [1,70; 1,78]
Вес, кг	87,3 [81,2; 94,5]	82,6 [74,6; 88,9]	78,4 [71,8; 86,2]	86,6 [83,2; 94,5]
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]
Мужской пол, %	88,8	70,4	60	50
Женский пол, %	12,2	29,6	40	50
ГБ, %	92,5	81,8	90,0	38,0
Курение, %	81,4	45,4	20,0	20,0
ПИКС, %	8,5	16,8	20,0	–
Сахарный диабет, %	18,5	20,4	10,0	–

В группе пациентов СрВ возраст пациентов в среднем составил 53,7 года, в группе ПожВ – 65,3 года, в группе СтВ – 79,2 года, в группе контроля средний возраст составил 54,9 года.

В группе СрВ средние показатели роста и веса составили 1,74 м и 87,3 кг, а индекс массы тела составил 28,5 кг/м²; у пациентов ПожВ. средние показатели роста и веса составили 1,68 м и 82,6 кг, а индекса массы тела – 27,5 кг/м², у пациентов СтВ средние показатели роста и веса составили 1,7 м и 78,4 кг, а индекса массы тела – 26,8 кг/м², у группы контроля средние показатели роста и веса составили 1,73 м и 86,6 кг, а индекс массы тела – 27,7 кг/м².

В группе пациентов СрВ было 88,8 % мужчин, в группе пациентов ПожВ – 70,4 % мужчин, в группе старческого возраста – 60 % мужчин. В группе контроля процент мужчин и женщин распределился поровну.

У пациентов СрВ гипертоническая болезнь встречалась в 92,5 % случаев, у пациентов ПожВ – в 81,8 %, у пациентов СтВ – в 90 %, в то время как у пациентов из группы контроля гипертоническая болезнь встречалась в 38 % случаев. Пациенты среднего возраста курили в 81,4 % случаев, пациенты пожилого возраста – 45,4 %, пациенты старческого возраста и группа контроля – в 20 % случаев. Постинфарктный кардиосклероз в группе СрВ встречался в 8,5 % случаев, в группе ПожВ – в 16,8%, в группе СтВ – в 20 %. В группе контроля постинфарктный кардиосклероз не встречался. Сахарный диабет 2 типа у пациентов СрВ встречался в 18,5 % случаев, у пациентов ПожВ – в 20,4 %, у пациентов СтВ – в 10 %, в группе контроля сахарный диабет не встречался.

2.2 Методы обследования больных и статистическая обработка результатов исследования

Выбор методик обследования пациентов был осуществлен на основании задач, сформулированных в исследовании.

АД – систолическое и диастолическое – измеряли трехкратно на обеих руках в положении сидя при поступлении в палату реанимации и интенсивной терапии и

при повторном осмотре через 30 минут после физической активности или потребления никотина, кофеина.

Стандартная электрокардиограмма в 12 отведениях, а также при необходимости в дополнительных отведениях фиксировалась с помощью 12-канального электрокардиографа SCHILLER AT-1 (2004) со скоростью 50 мм/с, вольтаж ЭКГ составил 10 мВ. Измерение QT-интервалов проводилось стандартной измерительной линейкой. QT-интервал измерялся от начала зубца Q до конца зубца T, на уровне изолинии. Коррекция интервала QT проводилась при помощи уравнения Базетта (Bazett):

$$\text{корригированный QT} = \text{измеренный QT (с)} / \sqrt{\text{интервал RR (с)}}$$

Эхокардиографию выполняли на эхокардиографе Philips En Visor C (США, 2005) с электронным датчиком 3,5 МГц, Vivid-7 (США, 2004) с мультичастотным датчиком. Определялись следующие функциональные и структурные характеристики: конечно-диастолический и конечно систолические размеры левого желудочка, а также их индексированные показатели, ударный объем, ФВ левого желудочка, масса миокарда левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка изучалась по определению скорости раннего (E) и предсердного (A) потока и их соотношения (E/A), отношение максимальной скорости быстрого наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения латеральной части митрального кольца (E/E') и времени замедления потока раннего диастолического наполнения DT (с). Типы ремоделирования миокарда определялись при помощи оценки и последующего расчета показателей относительной толщины стенки (ОТС) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). ОТС определялся по формуле: $\text{ТЗСЛЖ} * 2 / \text{КДР}$, где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР – конечно диастолический размер. ИММЛЖ определялся по формуле: $\text{ММЛЖ} / \text{ППТ}$, где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, которая определялась по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{Толщина межжелудочковой перегородки} + \text{конечнодиастолический размер левого желудочка} + \text{толщина задней стенки левого желудочка})^3 - \text{конечнодиастолический размер}^3] + 0,6$; ППТ – площадь поверхности тела, которая определялась по формуле: $\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{рост}$

$(\text{см})^{0.725} \times \text{вес} (\text{кг})^{0.425}$. Тип ремоделирования концентрическая гипертрофия диагностировалась при ОТС более 0,42 и ИММЛЖ более 115 у мужчин и 95 у женщин. Концентрическое ремоделирование диагностировалось при ОТС более 0,42 и ИММЛЖ менее 115 у мужчин и 95 у женщин. Эксцентрическая гипертрофия диагностировалась при ОТС менее 0,42 и ИММЛЖ более 115 у мужчин и 95 у женщин. Нормальная геометрия диагностировалась при ОТС менее 0,42 и ИММЛЖ менее 115 у мужчин и 95 у женщин.

Коронароангиография проводилась на аппарате «Иннова 3100» производства компании General Electric Medical Systems (США) бедренным либо лучевым доступом.

Забор плазмы осуществлялся из периферической вены натощак в момент поступления больного и спустя 6 месяцев. Для определения концентрации ТИМП-1, ММП-9 использовались высокочувствительные наборы (high sensitivity tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (H) ELISA Kit, USA. Human MMP-9 ELISA Kit, USA). Допускалось только однократное размораживание плазмы непосредственно перед проведением исследования. Для определения концентрации ММП-9, ТИМП-1 использовался планшетный спектрофотометр BioRad xMark со спектральным диапазоном волны 200–1000 нм, шагом установки длины волны 1 нм, шириной пропусканий 5 нм, точностью выставления длины волны $\pm 0,2$ нм. Диапазон измерений 0–4 ед. оптической плотности, воспроизводимость измерений при 0–3 ед. оптической плотности составляет 1 %. Данные представлены для ММП-9 нг/мг для ТИМП-1 пг/мл. Оценка функционального статуса проводилась при помощи теста 6-минутной ходьбы, по шкале самооценки тревоги и депрессии Цунга, Миннесотского опросника качества жизни больных ХСН – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (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 проводилось при помощи регрессионного анализа. Определение отрицательно влияния ММП-9 проводилось при помощи ROC-анализа.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности клинико-anamнестических показателей, лабораторно-инструментальных данных, структурно-функциональных параметров, концентрация маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1), и типов ремоделирования у пациентов ОКСпST пожилого и старческого возраста в момент дебюта ОКСпST

Несмотря на современные достижения профилактической медицины, частота острых инфарктов миокарда остается на довольно высоком уровне, в том числе у больных пожилого и старческого возраста. В связи с этим изучение особенностей клинико-anamнестических данных, лабораторно-инструментальных показателей и структурно-функциональных параметров сердца у пациентов, больных ОКСпST, в зависимости от возраста до реваскуляризации миокарда представляет высокий научный интерес.

Особенности клинико-anamнестических показателей пациентов различных возрастных групп в момент дебюта инфаркта миокарда. В нашей работе были определены клинико-anamнестические показатели пациентов различного возраста во время развития острого инфаркта миокарда до реваскуляризации (Таблица 2).

Следует отметить, что клинико-anamнестические факторы являются важными предикторами оценки тяжести течения инфаркта миокарда как в ранние сроки, так и в отдаленный период. Такие фоновые заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, а также гемодинамические характеристики – АД, частота сердечных сокращений позволяют врачам грамотно оценить риски осложнений, варианты течения и прогноза заболевания.

В нашем исследовании выявлены определенные достоверные различия у обследуемых больных. Постинфарктный кардиосклероз установлен у 8,5 % пациентов среднего возраста, у 16,8 % пациентов пожилого возраста, и 20 % пациентов старческого возраста.

Таблица 2 – Особенности клинико-anamнестических показателей пациентов различных возрастных групп, больных ОКСПСТ, в острый период заболевания

Показатели, единицы измерения	Пациенты			
	1	2	3	4
	СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40	Группа контроля, n = 30
Сахарный диабет, %	18,5	20,4	10,0	—
p1-2 = 0,42; p1-3 = 0,25; p2-3 = 0,19; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
ПИКС, %	8,5	16,8	20,0	—
p1-2 < 0,05 p1-3 < 0,05 p2-3 > 0,05 p1-4 < 0,05 p2-4 < 0,05 p3-4 < 0,05				
Курение, %	81,4	45,4	20,0	20,0
p1-2 = 0,0006; p1-3 = 0,0005; p2-3 = 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
ГБ, %	92,5	81,8	90,0	38,0
p1-2 = 0,086; p1-3 = 0,410; p2-3 = 0,245; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 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]
p1-2 = 0,20; p1-3 = 0,15; p2-3 = 0,30; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 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]
p1-2 = 0,004; p1-3 = 0,460; p2-3 = 0,010; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 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]
p1-2 = 0,01; p1-3 = < 0,05; p2-3 = p < 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 < 0,05				
ЧСС, уд/мин.	77 [70,0; 86,0]	74 [65,0; 83,5]	76 [74,2; 81,5]	72 [68; 80]
p1-2 > 0,05; p1-3 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
Многососудистое поражение, %	25,9	38,6	50,0	—
p1-2 ≤ 0,05; p1-3 ≤ 0,05; p2-3 ≤ 0,05				

В группе пациентов старческого и пожилого возраста процент встречаемости постинфарктного кардиосклероза превышал данный показатель у больных среднего возраста в 3 и 2 раза соответственно ($p < 0,05$)

Процент курящих пациентов по возрастным группам распределился следующим образом (Рисунок 2): среди пациентов пожилой группы курили 45,4 % пациентов, что в 2 раза ($p < 0,001$) превышает показатели группы старческого возраста, в которой выявлены 20 % курящих, а в группе среднего возраста – 81,4 %, что достоверно отличалось от показателей старшего возраста ($p < 0,0001$). Пациенты среднего и пожилого возраста курили чаще, чем пациенты из группы контроля ($p < 0,05$).

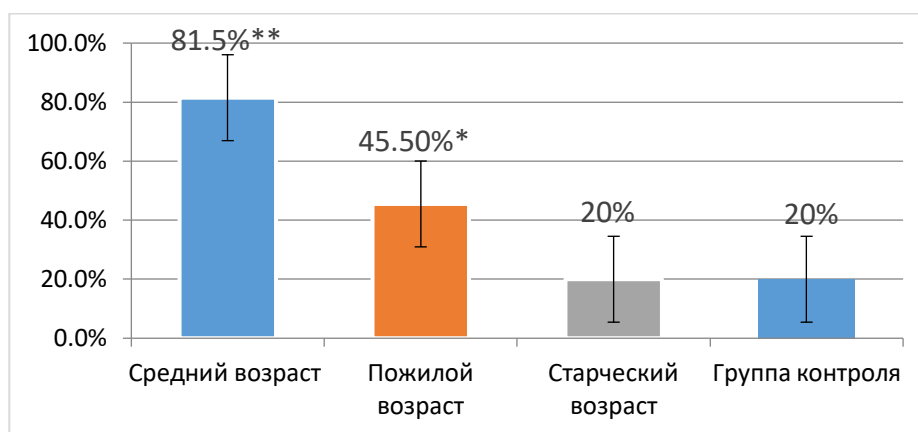


Рисунок 2 – Частота встречаемости курящих пациентов в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$)

Сахарный диабет встречался у 18,5 % пациентов среднего возраста, у 20,4 % пациентов пожилого возраста, у пациентов группы старческого возраста сахарный диабет встречался практически в 2 раза реже, чем у пациентов среднего и пожилого возрастов, и составил 10 %. Достоверной разницы в встречаемости сахарного диабета между больными ОКСпСТ независимо от возраста не было, однако у всех пациентов, больных ОКСпСТ, значимо чаще ($p < 0,05$) встречался сахарный диабет 2 типа, нежели в группе контроля (0 %) (Рисунок 3). Независимо от возраста пациенты с ОКСпСТ чаще страдали гипертонической болезнью, чем группа контроля (38 %) – гипертоническая болезнь определялась у 92,5 % пациентов СрВ, у 81,8 % пациентов ПожВ и у 90 % пациентов СтВ ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

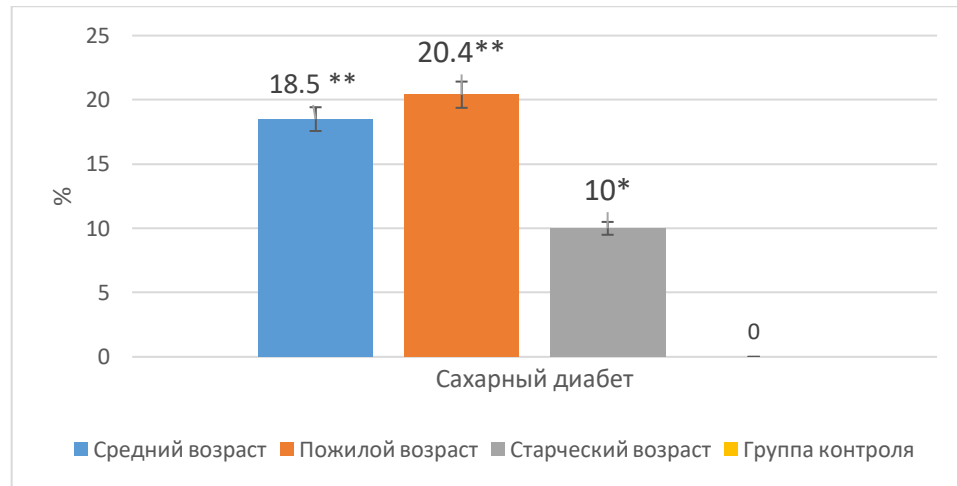


Рисунок 3 – Частота встречаемости сахарного диабета в различных возрастных группах в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

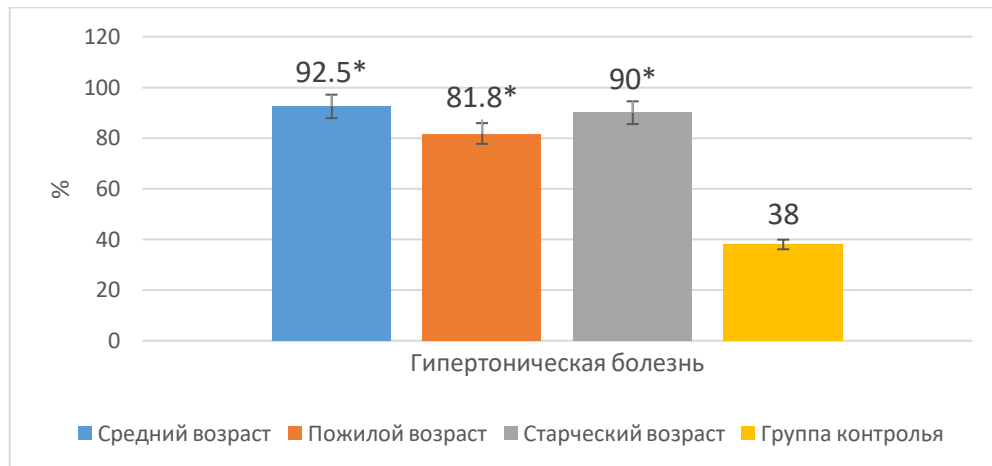


Рисунок 4 – Частота встречаемости гипертонической болезни в различных возрастных группах при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,001$)

Индекс массы тела у пациентов СрВ составил 28,5 [25,2; 30,2] кг/м², у пациентов ПожВ – 27,5 [24,6; 30,3] кг/м², у пациентов СтВ – 26,8 [25,4; 29,9] кг/м², у группы контроля индекс массы тела составил 27,7 [25,4; 30,6] кг/м², таким образом достоверного влияния различия индекса массы тела на развитие ОКСПСТ доказано не было.

Показатели систолического АД: у пациентов СрВ – 149,4 [128; 165] мм рт. ст., у пациентов ПожВ – 140,9 [125; 156] мм рт. ст., у пациентов СтВ – 150,2 [131; 162] мм рт. ст., у группы контроля – 125,0 [120,0; 130,0] мм рт. ст. Особенностью пациентов СтВ оказалось то, что показатель систолического АД у них достоверно выше, чем у пациентов ПожВ и группы контроля ($p < 0,05$), это

говорит о том, что артериальная гипертензия у пациентов СтВ протекает значительно хуже, чем у более молодых пациентов (Рисунок 5). Уровень диастолического АД при развитии ОКСПСТ у пациентов СтВ оказался значительно ниже, чем у пациентов ПожВ ($p < 0,05$), и составил в среднем 67,6 [57,5; 76,5] мм рт. ст.

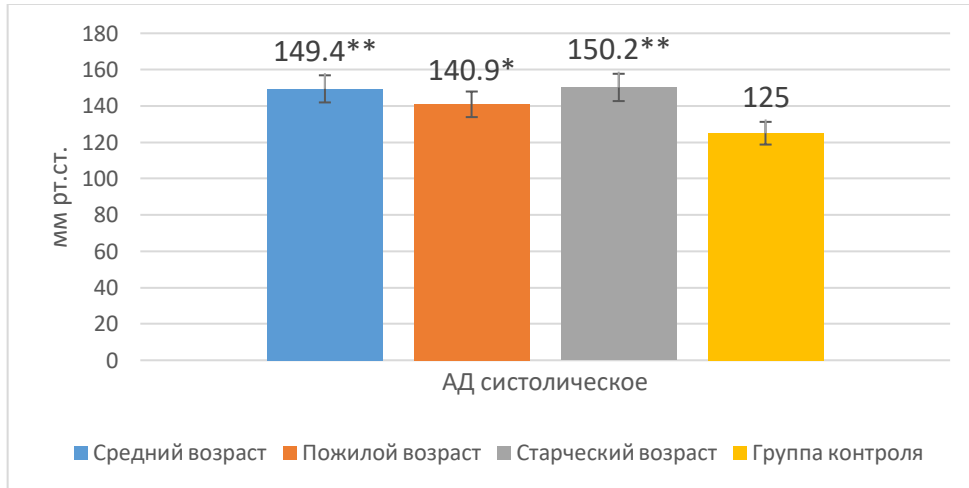


Рисунок 5 – Уровень систолического АД в различных возрастных группах при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

У пациентов СрВ систолическое АД составило 91 [80,0; 97,5] мм рт. ст., а у пациентов ПожВ – 81,3 [70,0; 90,0] мм рт. ст. В то же время у группы контроля диастолическое АД составило 80,0 [80,0; 85,0] мм рт. ст., что оказалось значительно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов среднего и старческого возраста (Рисунок 6).

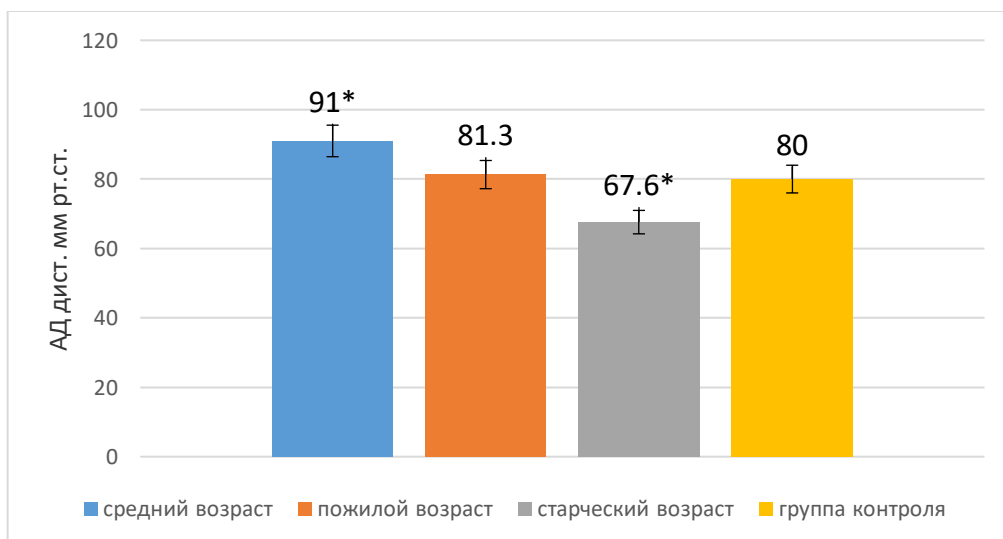


Рисунок 6 – Уровень диастолического АД в различных возрастных группах при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$)

Таким образом, особенность течения гипертонической болезни в СтВ проявляется в виде высоких цифр систолического АД и низких цифр диастолического АД.

Частота сердечных сокращений у пациентов СрВ составила 77 [70,0; 86,0] уд/м, у пациентов ПожВ – 74 [65,0; 83,5] уд/м, у пациентов СтВ – 76 [74,2; 81,5] уд/м, у группы контроля – 72 [68; 80] уд/м. Обращает внимание, что независимо от возраста отсутствовали значимые различия в частоте сердечных сокращений у пациентов с ОКСпСТ, в том числе в сравнении с группой контроля. Независимо от возраста частота сердечных сокращений не превышала принятые нормы.

Нами проанализирован характер и степень коронаросклероза по данным коронароангиографии в каждой возрастной подгруппе. Критерием многососудистого поражения было наличие более 70 % стеноза двух основных артерий либо одной основной и двух дополнительных ветвей. В нашей работе достоверно установлено, что количество многососудистых поражений увеличивалось в зависимости от возраста (Рисунок 7). Так, у пациентов СрВ многососудистое поражение коронарного русла встречалось в 25,9 % случаев, а у пациентов ПожВ и СтВ – в 38,6 ($p = 0,02$) и 50 % ($p = 0,04$) случаев соответственно.

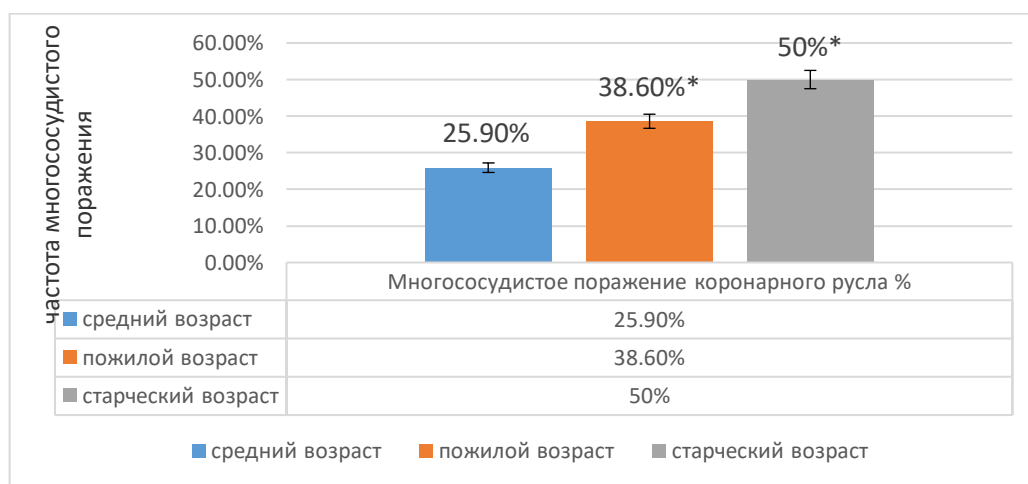


Рисунок 7 – Частота встречаемости многососудистого поражение коронарного русла в различных возрастных группах в сравнении с группой среднего возраста (* $p < 0,05$)

При анализе полученных в нашем исследовании данных, установлено, что особенности клинико-anamnestический показателей у пациентов пожилого и

старческого возраста обусловлены тем, что эти пациенты имеют больше сопутствующих заболеваний, чем группа контроля, что объясняется развитием и хронизацией многих заболеваний после 45 лет. Пациенты СтВ курили значительно меньше, чем пациенты СрВ, что вероятно связано с более трепетным отношением к собственному здоровью в связи с уже имеющимися заболеваниями. Уровень систолического и диастолического АД у пациентов ПожВ и СтВ превышал показатели в группе контроля, однако у пациентов СтВ оказались более низкие цифры диастолического АД, что обуславливает ухудшенный коронарный кровоток в диастолу. Что же касается степени поражения коронарного русла, то получены ожидаемые результаты – атеросклероз является непрерывно прогрессирующим заболеванием, что подтверждают наши данные, с возрастом увеличивается количество и степень пораженных артерий. При этом пациенты СтВ обладают более развитой коллатеральной сетью коронарного русла, что компенсирует множество стенозов в магистральных артериях. Вероятно, вышеперечисленные особенности кровоснабжения миокарда представляют собой важный фактор для последующих патогенетических процессов ремоделирования миокарда после перенесенного инфаркта.

Особенности лабораторно-инструментальных показателей пациентов различных возрастных групп в момент дебюта инфаркта миокарда.

Лабораторные показатели представляют особый интерес для оценки повреждения миокарда во время развития инфаркта. Показатели КФК общей, МВ фракции могут говорить о степени поражения миокарда, а показатели лейкоцитоза, глюкозы – о степени адренергических влияний. Электрокардиографические данные являются основными диагностическими данными для постановки диагноза инфаркта миокарда, однако, анализируя ЭКГ, так же можно сделать некоторые прогнозы о дальнейшем развитии хронической сердечной недостаточности. Так, ширина комплекса QRS может говорить о развитии интерстициального фиброза, а оценка интервала QT может помочь в прогнозировании развитии различных аритмий.

В нашей работе мы проанализировали лабораторно-инструментальные характеристики пациентов различных возрастных групп, больных ОКСПСТ, при поступлении в стационар (Таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов различных возрастных групп, больных ОКСпСТ в острый период заболевания

Показатели, ед. измерения	Пациенты			
	1	2	3	4
	СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40	Группа контроля, n = 30
Лейкоциты, 10 ⁹	11,5 [9,55; 13,40]	11,3 [9,25; 13,10]	11,04 [9,33; 13,40]	6,5 [5,4; 7,2]
p1-2 = 0,30; p1-3 = 0,30; p2-3 = 0,3; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
КФК, макс. Ед/л	2096,3 [540; 2263]	2125,2 [743; 2957]	1519,2 [1224;1925]	110,0 [70,2; 122,4]
p1-2 = 0,479; p1-3 = 0,147; p2-3 = 0,03; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
КФК-МВ, макс. Ед/л	220,5 [67,5; 224,0]	227,1 [81,0; 336,0]	160,2 [114; 212]	15,0 [8,1; 21,3]
p1-2 = 0,458; p1-3 = 0,157; p2-3 = 0,03; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
Глюкоза, ммоль/л	8,2 [6,12; 9,35]	8,9 [6,80; 10,50]	9,9 [8,10; 10,50]	5,4 [5,1; 5,7]
p1-2 = 0,175; p1-3 = 0,107; p2-3 = 0,228; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
Креатинин, ммоль/л	71,2 [65,8; 79,8]	77,3 [68,9; 82,2]	80,6 [68,2; 84,2]	74,2 [60,5; 84,1]
p1-2 = 0,044; p1-3 = 0,005; p2-3 = 0,294; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
Холестерин, ммоль/л	5,46 [4,63; 6,23]	5,18 [4,27; 6,07]	4,89 [4,01; 5,83]	5,1 [4,4; 5,9]
p1-2 = 0,164; p1-3 = 0,085; p2-3 = 0,238; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
ЛПНП, ммоль/л	3,52 [2,92; 4,24]	3,39 [2,61; 4,08]	3,28 [2,70; 4,00]	3,35 [2,72; 4,14]
p1-2 = 0,315; p1-3 = 0,19; p2-3 = 0,319; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
ЛПВП, ммоль/л	1,09 [0,84; 1,27]	1,18 [0,96; 1,27]	1,19 [1,03; 1,40]	1,1 [1,0; 1,3]
p1-2 = 0,136; p1-3 = 0,148; p2-3 = 0,454; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
Коэффициент атерогенности	4,33 [3,04; 5,27]	3,44 [2,62; 4,02]	3,19 [2,61; 3,55]	3,2 [2,9; 3,4]
p1-2 = 0,006; p1-3 = 0,009; p2-3 = 0,27; p1-4 < 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
QRS, мс	93,3 [90;100]	106,5 [80;110]	107 [90;120]	93,0 [88;95]
p1-2 = 0,002; p1-3 = 0,003; p2-3 = 0,490; p1-4 > 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
QTC Bazzet, мс	422,7 [400; 460]	434,4 [400; 450]	434,9 [410; 460]	410,0 [370; 440]
p1-2 = 0,156; p1-3 = 0,044; p2-3 = 0,485; p1-4 > 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				

В процессе анализа лабораторно-инструментальных характеристик пациентов выявлены определенные достоверные различия в возрастных подгруппах.

В момент развития ОКСпСТ в ткани миокарда в ответ на острую ишемию развивается воспалительный процесс, который инициирует процессы ремоделирования миокарда. Не зависимо от возраста, у всех пациентов с ОКСпСТ показатели лейкоцитов значимо преобладали ($p < 0,05$) над показателями в группе контроля (Рисунок 8).

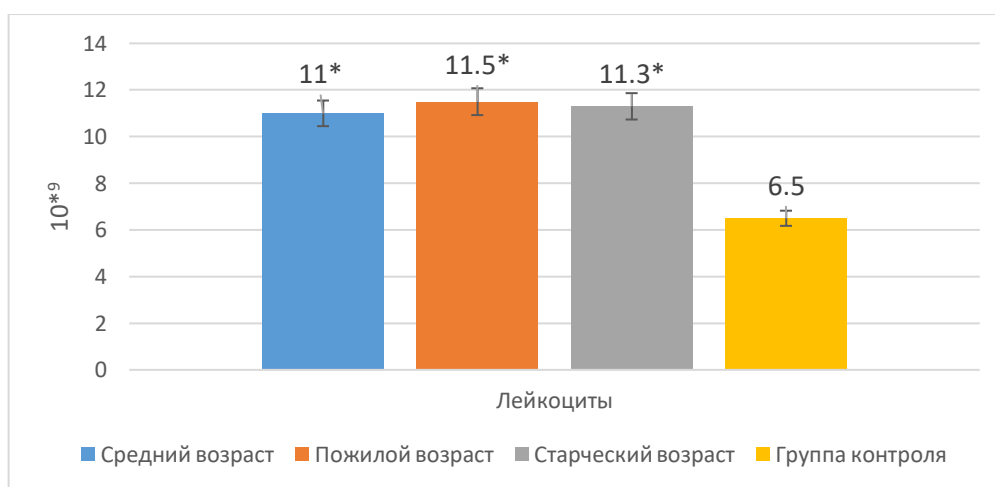


Рисунок 8 – Лейкоциты крови у пациентов в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,01$)

У пациентов СрВ лейкоциты были $11,04 \cdot 10^9$ [9,33; 13,40], у пациентов ПожВ – $11,57 \cdot 10^9$ [9,55; 13,40], пациентов СтВ – $11,3 \cdot 10^9$ [9,25; 13,10], у группы контроля – $6,5 \cdot 10^9$ [5,4; 7,2]. У всех пациентов с ОКСпСТ наблюдается воспалительная реакция, в отличие от группы контроля, однако степень воспаления не характеризуется возрастной зависимостью.

Показатели креатинфосфокиназы тахитим и креатинфосфокиназы-МВ фракции тахитим у пациентов СтВ оказались достоверно ($p = 0,03$) меньше, чем у пациентов ПожВ и СрВ на 39,9 и 41,8 % соответственно: 1519 и 160 ед/л у пациентов в группе СтВ, 2125 и 227 ед/л в группе ПожВ, 2096 и 220 ед/л в группе СрВ (Рисунок 9), что при схожем объеме поражения говорит о меньшей вовлеченности живой миокардиальной ткани в процесс ишемии.

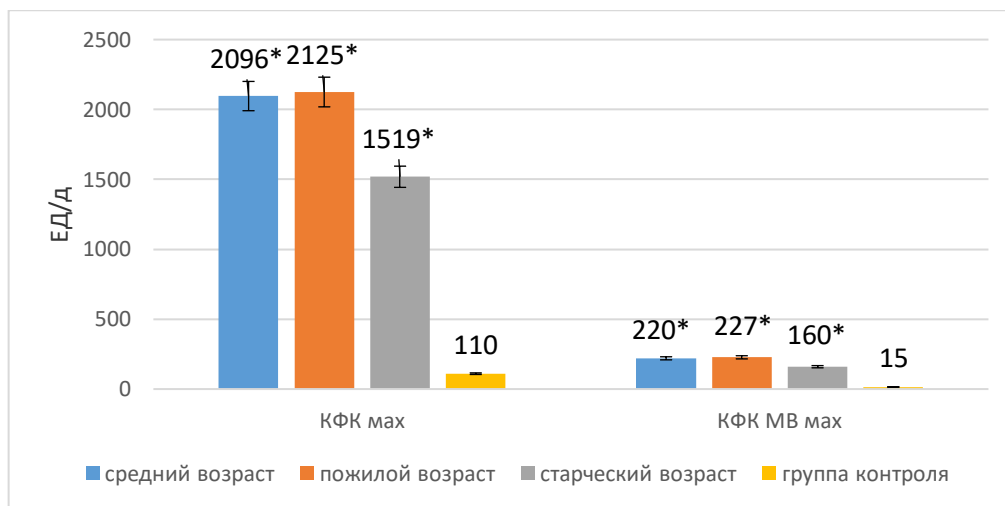


Рисунок 9 – Показатель КФК max., КФК МВ max. в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля: (* $p < 0,001$)

У всех пациентов с ОКСпСТ независимо от возраста показатели креатинфосфокиназы тахітум. и креатинфосфокиназы-МВ фракции тахітум превышали показатели в группе контроля ($p < 0,05$).

Показатель глюкозы при остром периоде ОКСпСТ у пациентов СрВ составил 8,2 [6,12; 9,35] ммоль/л, у пациентов ПожВ – 8,9 [6,80; 10,5] ммоль/л, у пациентов СтВ – 9,9 [8,10; 10,5] ммоль/л, в группе контроля уровень глюкозы составил 5,4 [5,1; 5,7] ммоль/л. Показатель глюкозы во всех возрастных группах в момент острого периода ОКСпСТ превышал показатель группы контроля (у пациентов – СрВ на 51,8 %, у ПожВ – на 64,8 %, у пациентов СтВ – на 83,3 %) ($p < 0,05$) (Рисунок 10).

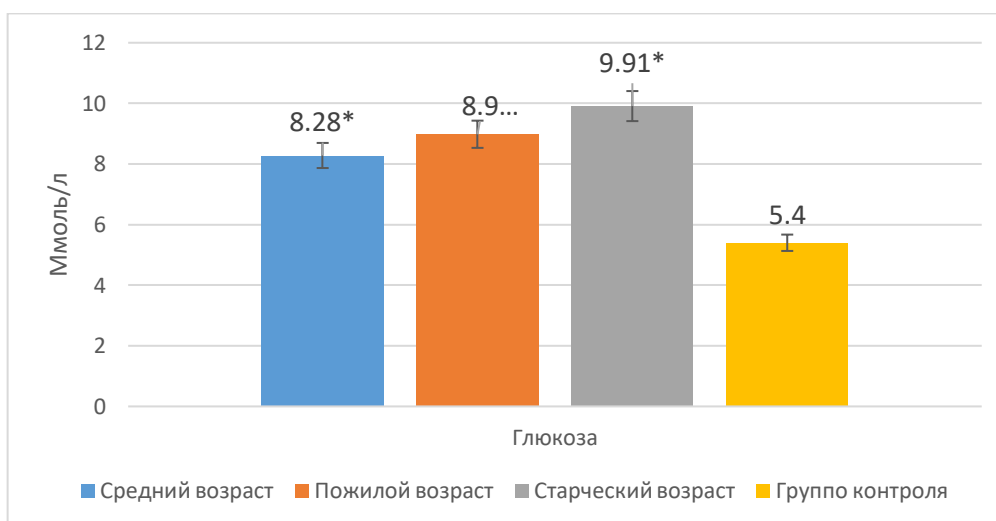


Рисунок 10 – Показатель уровня глюкозы в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$)

Показатель креатинина у пациентов пожилого и старческого возраста оказался достоверно выше, чем показатель креатинина у пациентов среднего возраста. У пациентов ПожВ креатинин был выше на 7,8 %, чем у пациентов СрВ ($p = 0,044$), и на 11,2 %, чем у пациентов СтВ ($p = 0,005$).

У пациентов СтВ креатинин составил 80,5 [68,2; 84,2] мкмоль/л, у пациентов ПожВ – 77,3 [68,9; 82,2] мкмоль/л, а у пациентов СрВ показатели креатинина составили в среднем 71,1 [65,8; 79,8] мкмоль/л. В то время значимых различий с показателями креатинина в группе контроля не было (Рисунок 11).

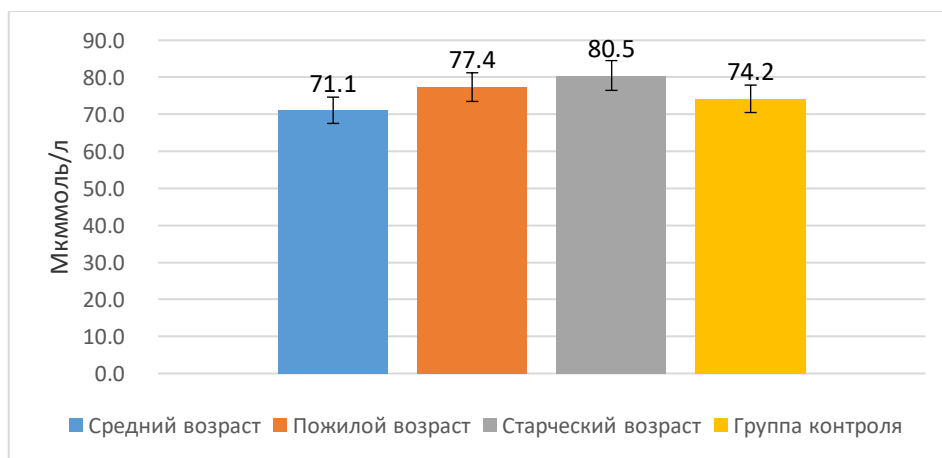


Рисунок 11 – Показатель креатинина (мкмоль/л) в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

Общий холестерин у пациентов СрВ составил 5,46 [4,63; 6,23] ммоль/л, у пациентов ПожВ – 5,18 [4,27; 6,07] ммоль/л, у пациентов СтВ – 4,89 [4,01; 5,83] ммоль/л, у группы контроля – 5,1 [4,4; 5,9] ммоль/л. Значимых отличий между показателями у пациентов с ОКСпСТ и в группе контроля не оказалось. Показатель ЛПНП у пациентов СрВ составил 3,52 [2,92; 4,24] ммоль/л, у пациентов ПожВ – 3,39 [2,61; 4,08] ммоль/л, у пациентов СтВ – 3,28 [2,70; 4,00] ммоль/л, у группы контроля – 3,35 [2,72; 4,14] ммоль/л. Показатель ЛПВП у пациентов СрВ составил 1,09 [0,84; 1,27] ммоль/л, у пациентов ПожВ – 1,18 [0,96; 1,27] ммоль/л, у пациентов СтВ – 1,19 [1,03; 1,40] ммоль/л, у группы контроля 1,1 [1,0; 1,3] ммоль/л. Значимых отличий между пациентами с ОКСпСТ и группой контроля в показателях общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП не оказалось, однако имелись различия в коэффициенте

атерогенности. Коэффициент атерогенности у пациентов ПожВ и СтВ (3,44 [2,62; 4,02] и 3,19 [2,61; 3,55] ммоль/л соответственно) оказался достоверно ($p = 0,006$ и $p = 0,009$) ниже, чем у пациентов СрВ – 4,33 [3,04; 5,27] (Рисунок 12).

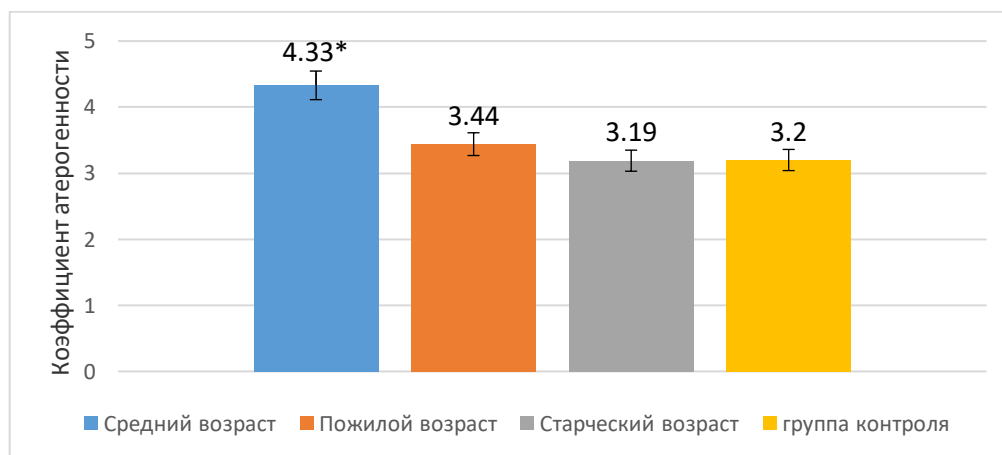


Рисунок 12 – Коэффициент атерогенности в различных возрастных группах при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$)

У пациентов ПожВ и СтВ в сравнении с группой контроля во время дебюта ОКСПСТ отмечается нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде изменений ширины комплекса QRS ($p = 0,003$, $p = 0,002$). Ширина комплекса QRS 107 [90; 120] мс – у пациентов СтВ, 106,5 [80; 110] мс – у пациентов ПожВ превышала показатели группы контроля (93 [90;100] мс) на 15,05 и 13,97 % соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 13).

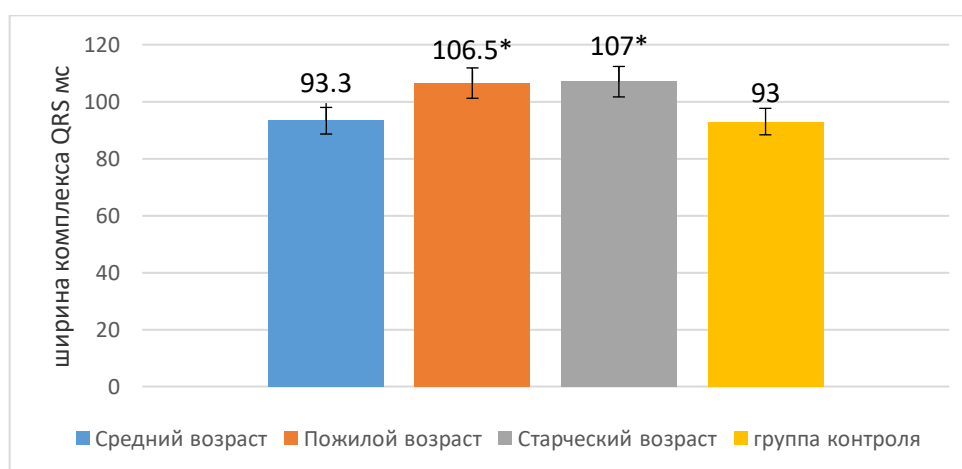


Рисунок 13 – Ширина комплекса QRS ЭКГ в различных возрастных группах возраста при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,01$)

Корригированный интервал QTc по Bazzet как предиктор жизнеугрожающих аритмий у пациентов СрВ составил 422,74 [400; 460] мс, у пациентов ПожВ – 434,43 [400; 450] мс, у пациентов СтВ – 434,9 [410; 460] мс. У группы контроля интервал QTc по Bazzet составил 410,0 [370; 440] мс. Корригированный интервал QTc пациентов ПожВ и СтВ значимо ($p < 0,05$) превышал показатель группы контроля (на 5,8 %) (Рисунок 14).

Рассматривая полученные лабораторно-инструментальные показатели пациентов пожилого, старческого и среднего возраста, мы получили определенные достоверные различия. Показатели лейкоцитов как маркера воспаления независимо от возрастных групп были ниже у пациентов с ОКСПСТ в сравнении с группой контроля, однако значимой разницы в зависимости от возраста пациентов обнаружено не было. Данный факт свидетельствует об одинаковом воспалительном ответе во время дебюта ОКСПСТ вне зависимости от возраста пациентов.

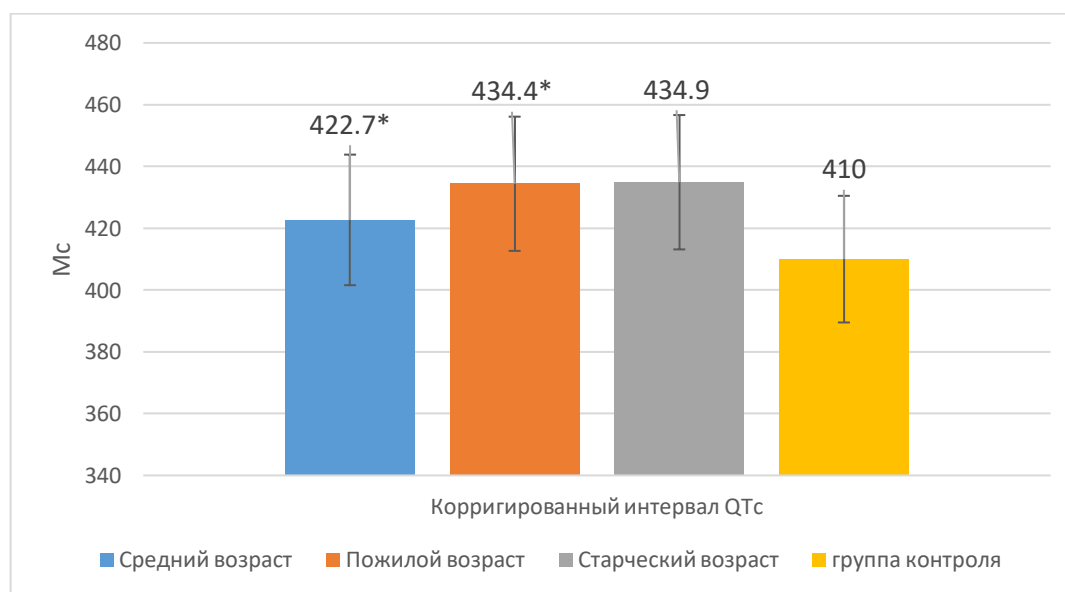


Рисунок 14 – Корригированный интервал QTc в различных возрастных группах при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$)

У пациентов СтВ достоверно меньше повышены маркеры повреждения миокарда (креатинфосфокиназа и креатинфосфокиназа МВ фракция). Мы считаем, что это связано с тем, что у больных старческого возраста более выражен эффект

прекондиционирования миокарда, а также лучше развито коллатеральное кровоснабжение, и в то же время в связи с возрастной инволюцией миокарда у пациентов ПожВ и СтВ остается меньше здорового миокарда, поэтому общий очаг некроза у пациентов СтВ получается меньшим, чем у пациентов с исходно здоровым миокардом. Показатели креатинина как маркера почечной дисфункции оказались достоверно выше у пациентов ПожВ и СтВ в сравнении с показателями пациентов среднего возраста, что вероятно связано со снижением скорости клубочковой фильтрации, замедлении почечного кровотока. В липидограмме значимым оказался коэффициент атерогенности, он преобладал у пациентов СрВ, что объясняет развитие ОКСпСТ в более раннем возрасте. У пациентов ПожВ и СтВ достоверно хуже внутрижелудочковая проводимость, что проявляется в расширении комплекса QRS электрокардиограммы. Вероятно, этот факт связан с возрастным развитием прогрессирования интракардиального фиброза, замещением системы проводимости сердца соединительной тканью. Для пациентов ПожВ и СтВ характерно удлинение скорректированного интервала QTc по Bazette как предиктора внезапной сердечной смерти в сравнении с группой контроля, в то же время у пациентов СтВ скорректированный интервал QTc значительно больше, чем у пациентов СрВ, что свидетельствует о высоком риске возникновения жизнеугрожающих аритмий у пациентов СтВ и необходимости более тщательного мониторинга сердечного ритма.

Структурно-функциональные показатели пациентов различных возрастных групп в момент дебюта инфаркта миокарда

Особый интерес представляет собой исследование особенностей структурно-функциональных характеристик сердца в зависимости от возраста пациентов. Ультразвуковое исследование сердца при инфаркте миокарда является основным методом оценки тяжести поражения миокардиальной ткани, изменения функции и структуры миокарда. Данные ЭхоКГ позволяют клиницистам оценить прогноз течения заболевания, сделать соответствующие выводы о степени распространенности инфаркта миокарда и различных механических осложнений последнего.

В нашей работе изучены особенности структурно-функциональных данных ЭхоКГ в зависимости от возраста пациентов с ОКСпСТ в момент дебюта (Таблица 4).

Таблица 4 – Структурно-функциональные особенности у пациентов различных возрастных групп при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

Показатели, ед. измерения	Пациенты			
	1	2	3	4
	СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40	группа контроля, n = 30
КДРлж, см ²	4,8 [4,5; 5,1]	4,8 [4,6; 5,0]	5,0 [4,8; 5,2]	4,6 [4,4; 5,8]
p1-2 = 0,9; p1-3 < 0,05; p2-3 < 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
КДОлж, 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]
p1-2 > 0,05; p1-3 < 0,05; p2-3 < 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
КСОлж, мл	60,6 [52,5; 68,0]	60,5 [47,0; 67,2]	66,4 [61,5; 73,0]	47,8 [41,7; 50,0]
p1-2 > 0,05; p1-3 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
УО, мл	62,2 [58,2; 66,8]	64,4 [50,0; 68,8]	68,9 [64,2; 72,8]	66,5 [62,7; 70,2]
p1-2 > 0,05; p1-3 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-4 > 0,05; p2-4 > 0,05; p3-4 > 0,05				
ММЛЖ, г	267,8 [238; 296]	245,36 [217; 268]	229,2 [199; 240]	180 [150; 210]
p1-2 = 0,041; p1-3 = 0,015; p2-3 = 0,146; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
ФВ, %	47 [43; 48]	47 [42; 48]	45 [42; 47]	60 [58; 66]
p1-2 > 0,05; p1-3 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 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]
p1-2 > 0,05; p1-3 < 0,05; p2-3 > 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
ДТ, мс	212,1 [191; 234]	214,8 [190; 241]	248,2 [216; 285]	171,0[147,1;198,0]
p1-2 = 0,44; p1-3 < 0,05; p2-3 = 0,04; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 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]
p1-2 > 0,05; p1-3 < 0,05; p2-3 < 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				

При оценке структурно-функциональных особенностей у пациентов различного возраста выявлены достоверные различия. Так, у больных СрВ показатель КДРлж составил 4,8 [4,5; 5,1] см², у пациентов ПожВ – 4,8 [4,6; 5,0] см²,

а у пациентов СтВ – 5,0 [4,8; 5,2] см², что достоверно выше ($p < 0,05$) на 4,1 % показателя КДРлж пациентов более молодого возраста. В то же время независимо от возраста у всех пациентов с ОКСпСТ КДРлж оказался меньше, чем у группы контроля ($p < 0,05$) (Рисунок 15).

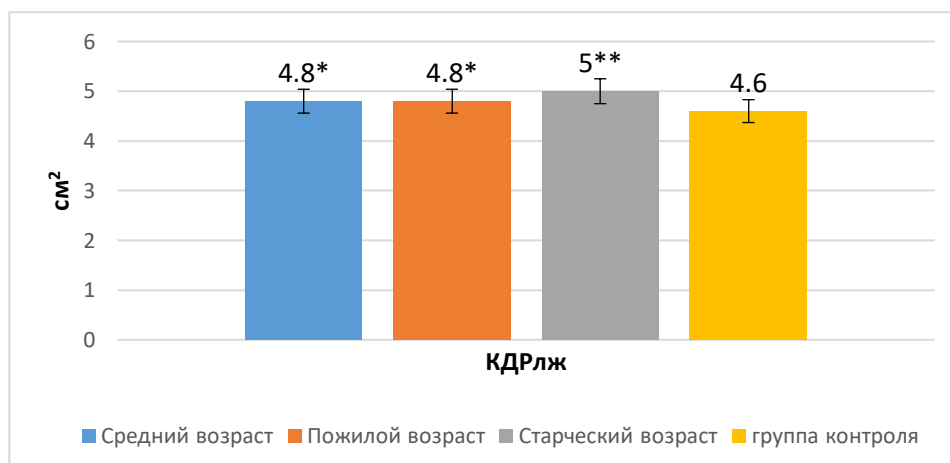


Рисунок 15 – КДРлж в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

КДОлж у пациентов СрВ составил 123,5 [111; 149] мл, у пациентов ПожВ – 124,4 [110; 147] мл, у пациентов СтВ – 135,7 [116,0; 192,0] мл. Показатель КДОлж группы контроля – 114,1 мл [109,0; 120,2] – достоверно значимо ($p < 0,05$) был меньше, чем у пациентов СрВ на 7,9 %, меньше, чем у пациентов ПожВ – на 8,7 %, и меньше чем у пациентов СтВ – на 18,6 % (Рисунок 16).

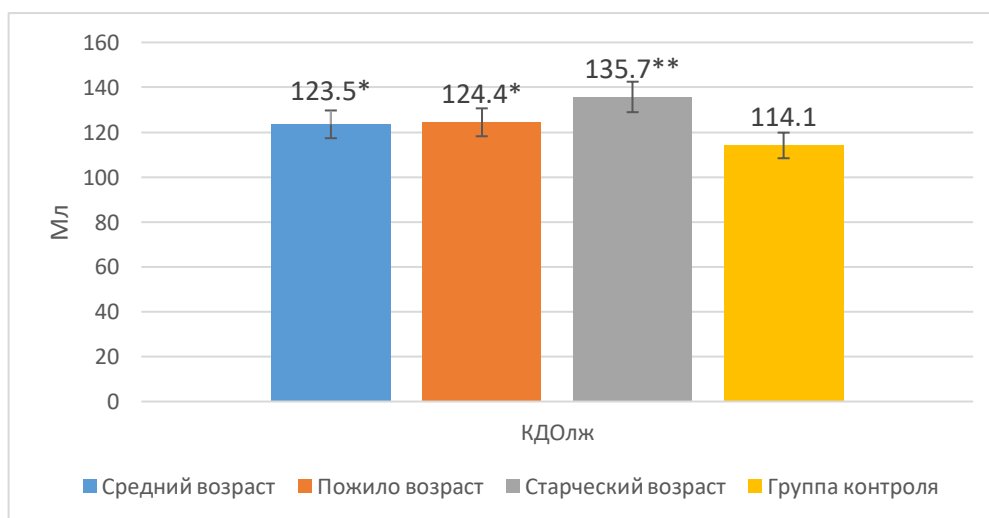


Рисунок 16 – КДОлж у пациентов различных возрастных групп при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

КСО левого желудочка у пациентов СрВ.составил 60,6 [52,5; 68,0] мл, у пациентов ПожВ – 60,5 [47,0; 67,2] мл, у старческого – 66,4 [61,5; 73,0] мл, что оказалось достоверно выше ($p < 0,05$), чем показатели КСОлж группы контроля 47,8 [41,7; 50,0] мл (у пациентов СрВ.выше на 26,7 %, у пожилых – на 26,5 %, а у пациентов СтВ.– на 38,9 %), в то время как значимой разницы в показателях КСО левого желудочка между возрастными группами больных ОКСпСТ не оказалось ($p > 0,05$) (Рисунок 17).

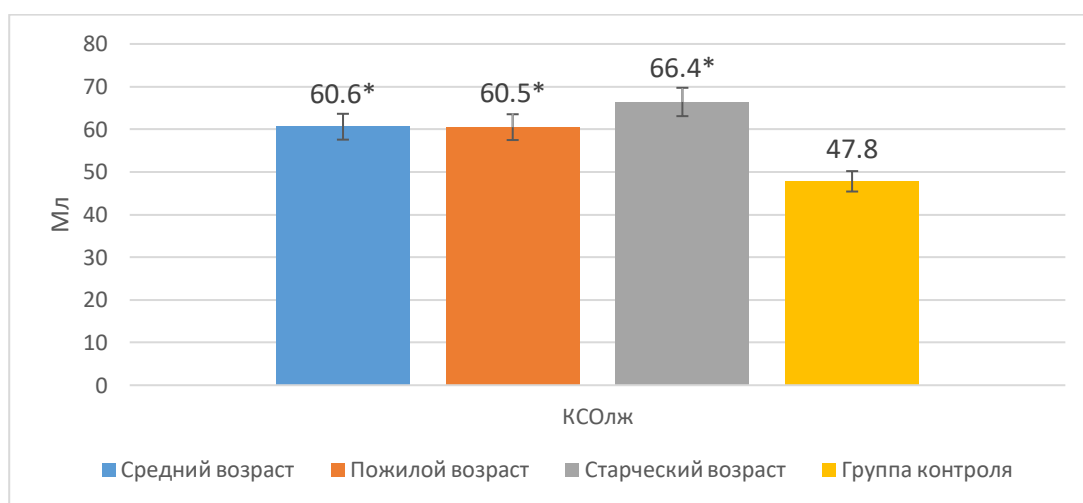


Рисунок 17 – КСОлж в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$)

Ударный объем левого желудочка у пациентов с ОКСпСТ не показал значимых отличий в зависимости от возраста. У пациентов СрВ ударный объем левого желудочка составил 62,2 [58,2; 66,8] мл, у пациентов ПожВ – 64,4 [58,0; 68,8] мл, у пациентов СтВ – 68,9 [64,2; 72,8] мл, что оказалось достоверно незначимо ($p > 0,05$), чем ударный объем левого желудочка группы контроля 66,5 [62,7; 70,2] мл. (Рисунок 18).

Масса миокарда левого желудочка у пациентов СрВ (267,8 [238; 296] г) оказалась значимо ($p < 0,05$) больше, чем у пациентов ПожВ (245,3 [217; 268] г, на 9,1 %) и СтВ (229,2 [199; 240] г, на 16,8 %), а также у пациентов группы контроля (180 [150; 210] г, на 48,8 %). У пациентов СтВ масса миокарда левого желудочка оказалась наименьшей среди показателей всех пациентов с ОКСпСТ (Рисунок 19).

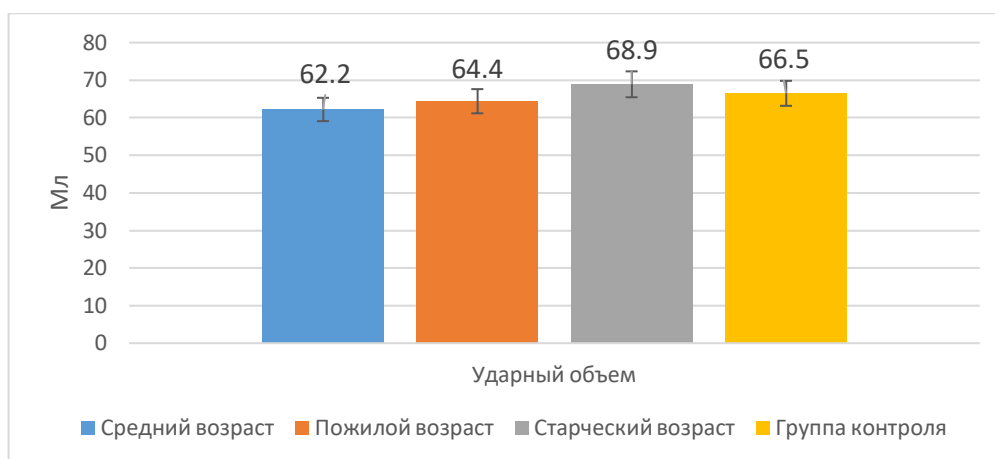


Рисунок 18 – УОлж в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

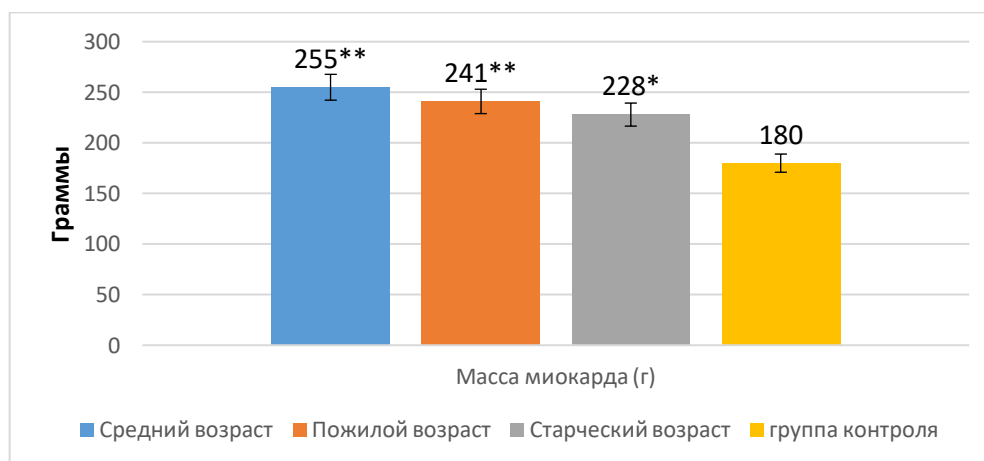


Рисунок 19 – Масса миокарда в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Установлено, что у пациентов всех возрастных групп после инфаркта миокарда сформировалась пограничная ФВ (40–49 %). В современной литературе нет однозначных данных относительно патогенетических механизмов и рекомендованных методов лечения сердечной недостаточности с пограничной фракцией выброса, в том числе у пациентов старшего возраста.

В нашей работе показатель ФВ у пациентов СрВ оказался 47 [43; 48] %, у пациентов ПожВ – 47 [42; 48] %, у пациентов СтВ – 45 [42; 47] %. Показатель ФВ во всех возрастных группах пациентов с ОКСпСТ оказался значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе контроля (60 [58; 66] %). Так, показатель ФВ левого желудочка у пациентов группы контроля превышал показатель ФВ левого желудочка у

пациентов СрВ на 27,6 %, у пациентов ПожВ – на 27,6 %, у пациентов СтВ – на 33,3 % (Рисунок 20).

В нашей работе установлены значимые различия в показателях диастолической функции левого желудочка.

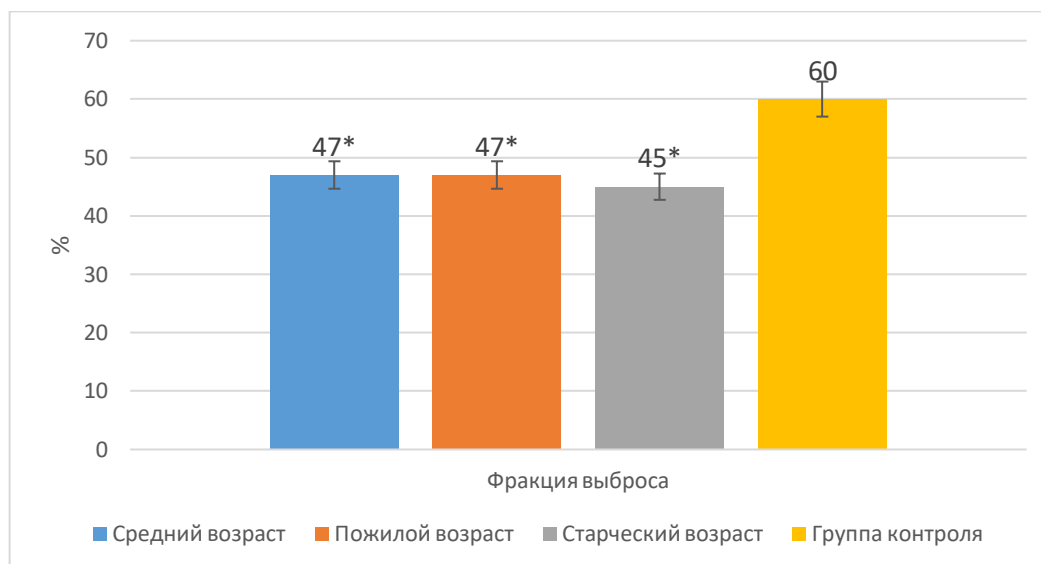


Рисунок 20 – ФВ левого желудочка в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,01$)

Так, время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) у пациентов СтВ (248,2 [216; 285] мс) достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов СрВ (212,1 [191; 234] мс) на 17,0 %, пациентов ПожВ (214,8 [190; 241] мс) на 15,5 % и группы контроля – (171,0 [147,1; 198,0] мс) на 45,3 % (Рисунок 21). Увеличение замедления потока раннего диастолического наполнения в зависимости от возраста пациентов говорит о преобладании более жесткого миокарда у более старших пациентов.

У пациентов СрВ соотношение скорости раннего (E) и предсердного (A) потока составило 0,77 [0,51; 0,86], у пациентов ПожВ – 0,72 [0,60; 0,76], у пациентов СтВ – 0,70 [0,62; 0,75], что оказалось значимо ниже показателей группы контроля ($p < 0,05$), у которых соотношение E/A составило 1,18 [0,85; 1,32]. В то же время у пациентов СтВ соотношение скорости раннего (E) и предсердного (A) потока оказалось достоверно меньше, чем у пациентов СрВ ($p < 0,05$). Показатель

отношения максимальной скорости быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости движения латеральной части митрального кольца (E/e') у пациентов СрВ составил 10,4 [10,3; 11,4], у пациентов ПожВ – 10,7 [9,4; 11,4], у пациентов СтВ – 12,2 [9,8; 13,5], что также оказалось достоверно выше в сравнении с группой контроля, у которой E/e' составил 8,4 [8,0; 8,8] ($p < 0,05$). У пациентов СрВ E/e' был выше, чем у группы контроля на 23,8 %, у пациентов ПожВ – на 27,3 %, у пациентов СтВ – на 45,2 %.

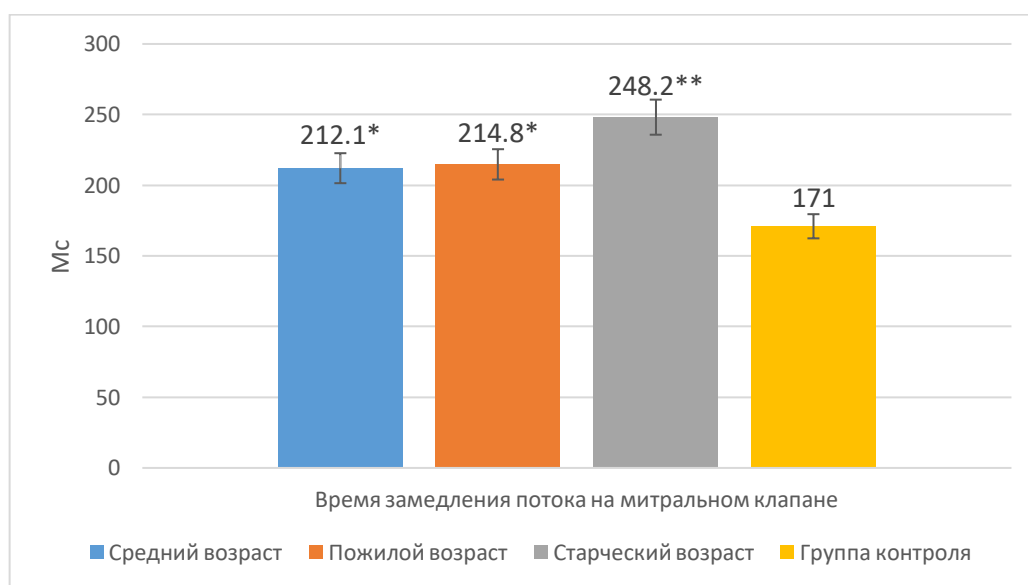


Рисунок 21 – Время замедления потока раннего диастолического наполнения в различных возрастных группах при развитии ОКСПСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

При анализе структурно-функциональных изменений, происходящих в миокарде левого желудочка во время развития ОКСПСТ, в нашей работе установлены значимые отличия в зависимости от возраста пациентов. Полость левого желудочка у всех пациентов с ОКСПСТ независимо от возраста оказалась больше, чем в группе контроля, что вероятно связано с гипертрофией миокарда вследствие длительно течения гипертонической болезни. В то же время инотропная функция миокарда левого желудочка у всех пациентов с ОКСПСТ оказалась ниже, чем у группы контроля, что связано с острой ишемией и гибелью миокарда левого желудочка. В значениях диастолической функции левого желудочка выявлено

возраст-зависимое ухудшение. Так, время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) и показатель отношения максимальной скорости быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости движения латеральной части митрального кольца у пациентов СтВ оказались самыми высокими, что говорит о жесткости миокарда и ухудшении расслабления миокарда в диастолу.

Маркеры фиброза миокарда при развитии инфаркта миокарда у пациентов различных возрастных групп

После инфаркта миокарда левый желудочек претерпевает ряд реакций, направленных на заживление сердечной раны, которые включают в себя как стимуляцию сильного воспаления для утилизации погибших кардиомиоцитов и тканевого детрита, так и индукцию синтеза белка внеклеточного матрикса для стимуляции процессов рубцевания миокарда. Изменения в структуре и функции миокарда вызывают ремоделирование миокарда левого желудочка, а ММП-9 является ключевым инициатором ремоделирования. Определена степень повышения маркеров деградации коллагена ВМ (ММП-9) и их специфических ингибиторов (ТИМП-1), а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) у больных ОКСпСТ – максимально выражена у больных старческого возраста (Таблица 5).

Таблица 5 – Концентрация ММП-9, ТИМП-1 у пациентов различных возрастных групп во время острого периода ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

Показатели, ед. измерения	1	2	3	4
	СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40	Контрольная группа
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]
p1-2 = 0,460; p1-3 = 0,004; p2-3 = 0,0009; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
ТИМП-1, пг/мл	480,8 [454,1; 533,2]	434,4 [375,0; 479,3]	461,2 [431,7; 475,0]	88,5 [3,12; 200,00]
p1-2 = 0,04; p1-3 = 0,14; p2-3 = 0,31; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 < 0,05				
ММП-9/ТИМП 1	0,29	0,35	0,52	0,48
p1-2 > 0,05; p1-3 < 0,05; p2-3 < 0,05; p1-4 < 0,05; p2-4 < 0,05; p3-4 > 0,05				

При анализе маркеров фиброза выявлены достоверно значимые различия: показатели концентрации ММП-9 у пациентов СтВ (237 [190; 300] нг/мл) оказались значимо выше, чем у пациентов ПожВ – на 55,8 % ($p = 0,0009$), пациентов СрВ – на 70,2 % ($p = 0,004$), группы контроля – в 5,6 раз ($p < 0,05$) (Рисунок 22).

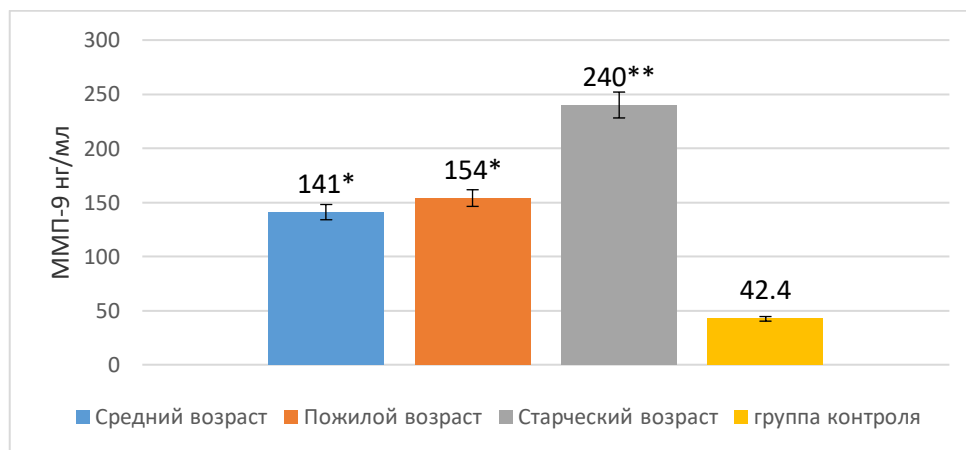


Рисунок 22 – Концентрация ММП-9 в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$)

У всех возрастных групп пациентов с ОКСпСТ концентрация ТИМП-1 оказалась выше, чем в группе контроля. В группе среднего возраста концентрация ТИМП-1 превышала показатели в группе контроля на 443,2 %, в группе пожилого возраста – на 390,8 %, в группе старческого возраста – на 421,2 % (Рисунок 23).

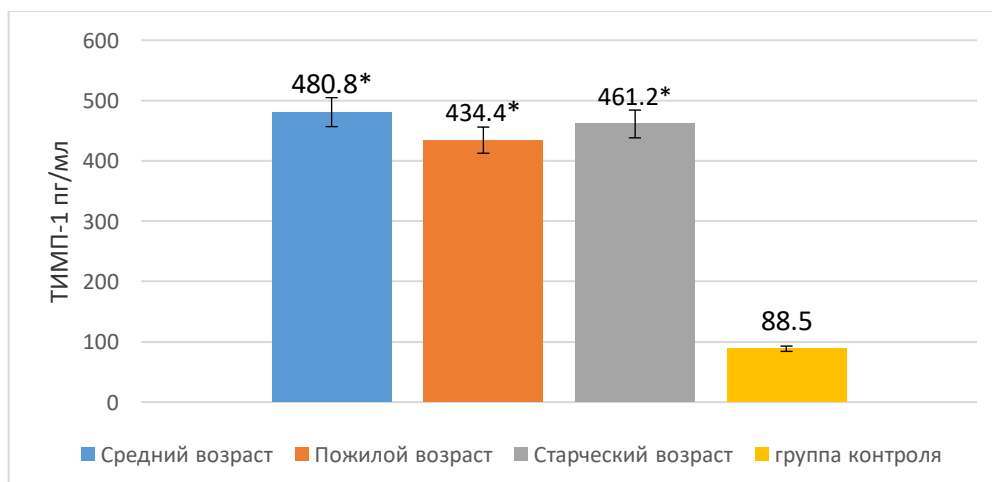


Рисунок 23 – Концентрация ТИМП-1 в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,001$)

Отношение ММП-9/ТИМП-1 представляет собой показатель дисбаланса активности ММП-9 и ТИМП-1 и играет существенную роль в процессах ремоделирования желудочков. У пациентов СтВ отношение ММП-9/ТИМП-1 показало наивысшие значения и превышало показатели пациентов СрВ на 79,3 % ($p < 0,05$), ПожВ – на 48,5 % ($p < 0,05$) (Рисунок 24).

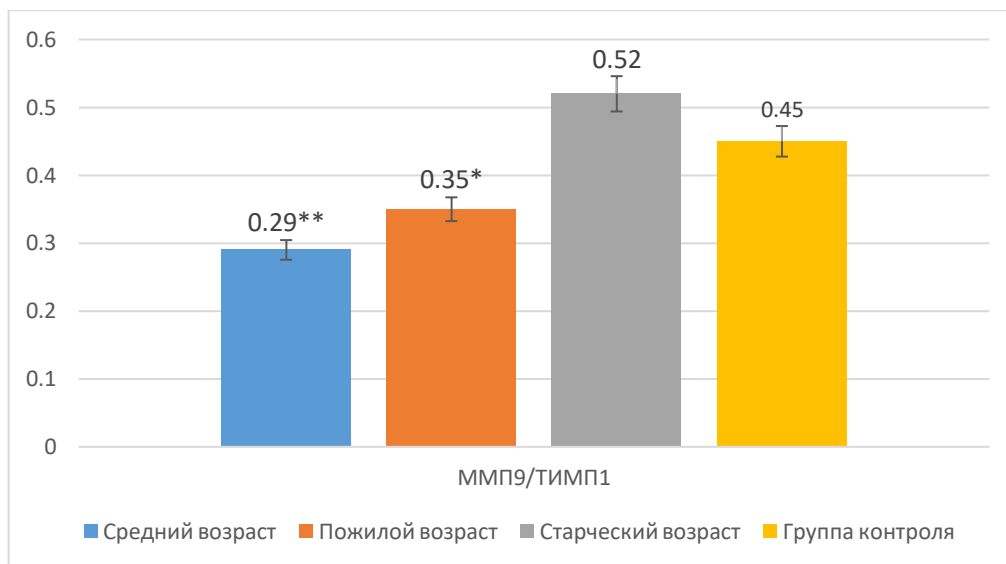


Рисунок 24 – Отношение ММП-9/ТИМП-1 в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Таким образом, на основе полученных данных нами выявлено, что концентрации ММП-9 во время острого периода ОКСпСТ увеличивается пропорционально возрасту. Наибольшие значения выявлены у пациентов старшего возраста, что говорит о максимальной вовлеченности в процессы ремоделирования ММП-9 у пациентов старческого возраста. В то же время концентрация ТИМП-1 не показала возраст-зависимых изменений у пациентов с ОКСпСТ, однако значимо превышало показатели в группе контроля.

Анализ видов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов различных возрастных групп при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

В нашем исследовании пациенты распределены на группы в зависимости от типов ремоделирования миокарда ЛЖ по классификации А. Ganau. Проведен анализ особенностей ремоделирования миокарда при остром периоде ОКСпСТ у пациентов различных возрастных групп (Таблица 6).

Таблица 6 – Виды ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов различных возрастных групп во время острого периода ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

Типы ремоделирования	Сроки ремоделирования	Пациенты			
		1	2	3	4
		СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40	группа контроля, n = 30 (%)
Концентрическое ремоделирование	1 сутки заболевания	12 (25%)	10 (23%)	9 (22%)	0 (0%)
Концентрическая гипертрофия	1 сутки заболевания	24 (50%)	22 (50%)	15 (38%)	3 (10%)
Нормальная геометрия	1 сутки заболевания	9 (19%)	7 (16%)	6 (15%)	27 (90%)
Эксцентрическая гипертрофия	1 сутки заболевания	3 (6%)	5 (11%)	10 (25%)	0 (0%)

В нашей работе установлено, что концентрическое ремоделирование во время острого периода ОКСпСТ у пациентов СрВ встречалось в 25 % случаев, у пациентов ПожВ – в 23 %, а у пациентов СтВ – в 22 %, в группе контроля концентрическое ремоделирование не встречалось. Концентрическая гипертрофия в группе пациентов СрВ встречалась в 50 % случаев, пациентов ПожВ – в 50 %, пациентов СтВ – в 38 %, в группе контроля – в 10 %. Нормальная геометрия миокарда левого желудочка у пациентов СрВ встречалась в 19 % случаев, пациентов ПожВ – 16 %, пациентов СтВ – 15 %, в группе контроля – 90 %. Эксцентрическая гипертрофия в группе пациентов СрВ встречалась в 6 % случаев, пациентов ПожВ – 11 %, пациентов СтВ – в 25 %, в группе контроля эксцентрическая гипертрофия не встречалась (Рисунок 25).

Нами продемонстрировано, что во время развития ОКСпСТ независимо от возраста преобладающим типом ремоделирования оказалась концентрическая гипертрофия.

У пациентов СтВ чаще встречался тип ремоделирования эксцентрическая гипертрофия – в 2 раза чаще, чем у пациентов ПожВ и в 4 раза чаще, чем у пациентов СрВ. Пациенты СтВ уже в момент дебюта ОКСпСТ чаще имеют патологический тип ремоделирования левого желудочка.

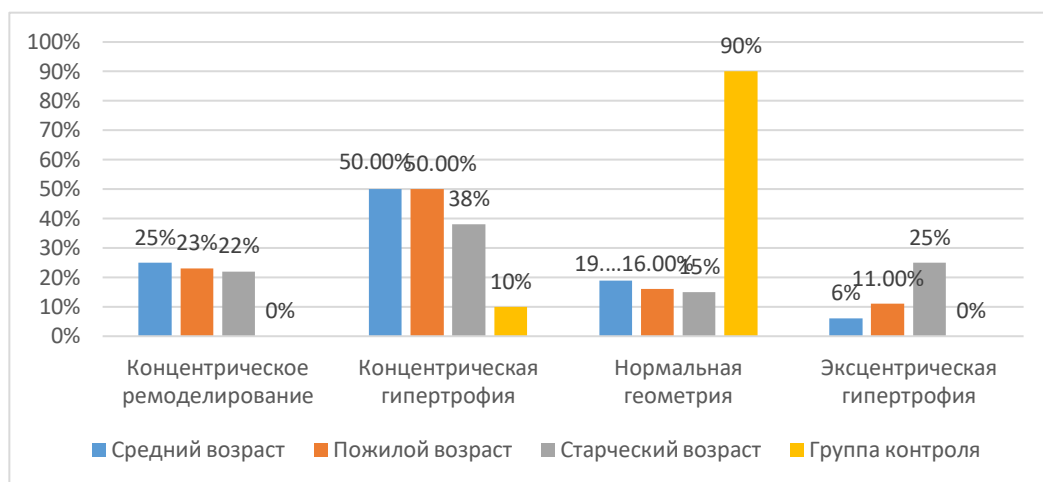


Рисунок 25 – Типы ремоделирования миокарда ЛЖ в различных возрастных группах при развитии ОКСпСТ в сравнении с группой контроля

Таким образом, нами доказано, что пациенты СтВ имеют клинико-анамнестические особенности: больше сопутствующих заболеваний при дебюте ОКСпСТ, гемодинамические показатели характеризуются тенденцией к повышению систолического АД во всех возрастных группах в сравнении с группой контроля, однако у пациентов СтВ имело место снижение диастолического АД. Частота встречаемости многососудистого поражения увеличивается пропорционально возрасту пациентов. В процессе исследования нами выявлены особенности лабораторно-инструментальных показателей у пациентов ПожВ и СтВ. Пациентов ПожВ и СтВ характеризует худшая внутрижелудочковая проводимость, что проявляется в виде расширения комплекса QRS электрокардиограммы. У пациентов СтВ более высокий риск внезапной смерти, чем у пациентов среднего возраста, что проявляется в виде удлинения скорректированного интервала QTc. Пациенты СтВ характеризуются менее значимым повышением маркеров повреждения миокарда, вероятно это связано с тем, что у больных СтВ лучше развит эффект прекодиционирования миокарда, лучше развито коллатеральное кровоснабжение, поэтому общий очаг некроза у пациентов СтВ получается несколько меньшим, чем у пациентов более молодого возраста. Для пациентов ПожВ и СтВ характерно снижение скорости клубочковой фильтрации, почечного кровотока, что проявляется в более высоких цифрах

креатинина, чем в группе среднего возраста, группе контроля. Для пациентов СрВ характерен более высокий коэффициент атерогенности, что объясняет более раннее развитие у них ОКСпСТ.

В нашей работе установлены структурно-функциональные особенности характеристик сердца у пациентов ПожВ и СтВ. Пациенты СтВ характеризуются большими размерами полости левого желудочка, худшей диастолической функцией левого желудочка в сравнении с пациентами среднего и пожилого возраста. Установлено независимое от возраста повышение концентрации ММП-9, ТИМП-1 во время острого периода ОКСпСТ в сравнении с группой контроля, в то же время у пациентов СтВ проявляется более высокие концентрации ММП-9 в сравнении с пациентами среднего и пожилого возраста. В нашей работе доказано, что во время дебюта ОКСпСТ независимо от возраста преобладает такой тип ремоделирования, как концентрическая гипертрофия.

3.2 Динамика клинико-anamнестических, лабораторно-инструментальных и структурно-функциональных показателей сердца у пациентов различных возрастных групп, болеющих ОКСпСТ, в течение 6 месяцев

Динамика клинико-anamнестических, лабораторно-инструментальных, структурно-функциональных показателей сердца в течение 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ в зависимости от возраста является крайне актуальной, так как позволяет судить об особенностях ПожВ и СтВ в отдаленный период после инфаркта миокарда.

Динамика клинико-anamнестических показателей у пациентов различных возрастных групп за период от дебюта инфаркта до 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. В нашей работе мы оценивали динамику гемодинамических показателей (АД, ЧСС) у пациентов разных возрастных групп от момента развития ОКСпСТ до 6 месяцев после успешной реваскуляризации (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ динамики физикальных изменений за 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов различных возрастных групп

Возраст	Показатели	Острый инфаркт миокарда		Дельта, %	p
		до ЧКВ	через 6 месяцев		
СрВ, n = 48	АД сист.	149,4 [128;165]	130 [120;145]	-12,7	0,01
	АД диаст.	91 [80,0; 97,5]	80,0 [75,0; 90,0]	-12,0	0,01
	ЧСС	77 [70,0; 86,0]	68,0 [61,5; 77,5]	-13,2	0,02
ПожВ, n = 44	АД сист.	140,9 [125;156]	128 [120;146]	-8,5	0,07
	АД диаст.	81,3 [70,0; 90,0]	80,0 [70,0; 90,0]	-1,2	0,60
	ЧСС	74 [65,0; 83,5]	66,0 [63,8;75,0]	-12,2	0,40
СтВ, n = 40	АД сист.	150,2 [131; 162]	132 [122;149]	-12,0	0,01
	АД диаст.	67,6 [57,5; 76,5]	70,0 [65, 75,0]	3,3	0,30
	ЧСС	76 [74,2; 81,5]	80,0 [72,5; 80,0]	2,5	0,90

Анализируя выше представленные данные, мы видим, что у пациентов СрВ наблюдается достоверно значимое снижение АД (систолического) на 12,7 % – с 149,4 до 130 мм рт. ст. ($p = 0,01$), у пациентов ПожВ артериального давление уменьшилось на 8,5 % – со 140,9 до 128 мм рт. ст., у пациентов СтВ – на 12 % – с 150,2 до 132 мм рт. ст ($p = 0,01$).

Вне зависимости от возраста пациентов имеет место тенденция к достижению уровня нормального АД (Рисунок 26, 27).

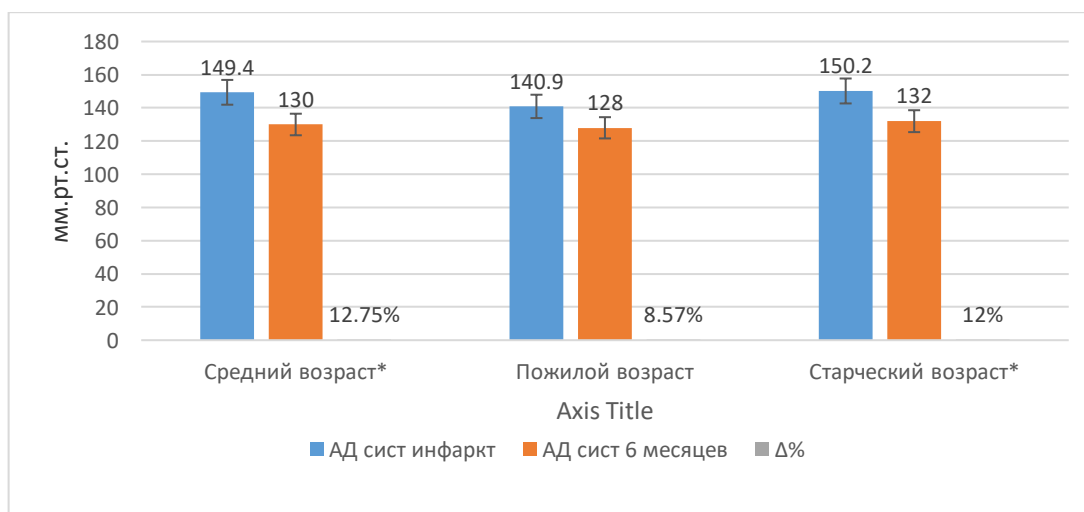


Рисунок 26 – Динамика систолического АД за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$)

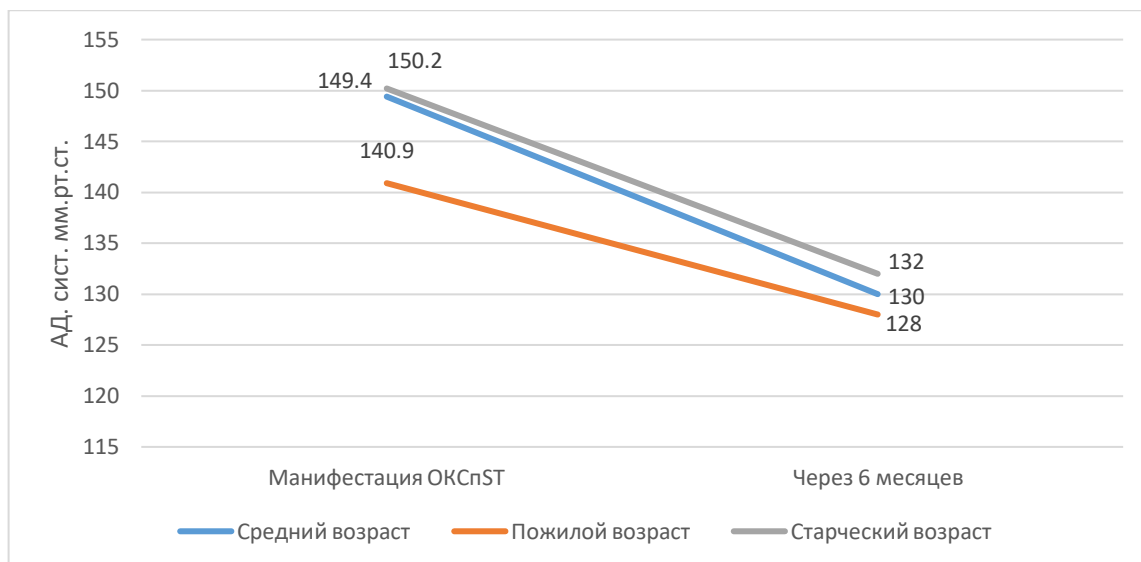


Рисунок 27 – Динамика систолического АД за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах

Уровень АД диастолического у пациентов СрВ снизился на 8,5 % – с 91 до 80 мм рт. ст. ($p = 0,01$). У пациентов пожилого возраста диастолическое АД при поступлении было в пределах оптимального и через 6 месяцев сохранилось в этом диапазоне. У пациентов ПожВ диастолическое АД снизилось на 1,2 % – с 81,3 до 80 мм рт. ст. ($p > 0,05$), у пациентов СтВ диастолическое АД повысилось на 3,3 % – с 67,6 до 70 мм рт. ст. ($p > 0,05$) (Рисунок 28, 29).

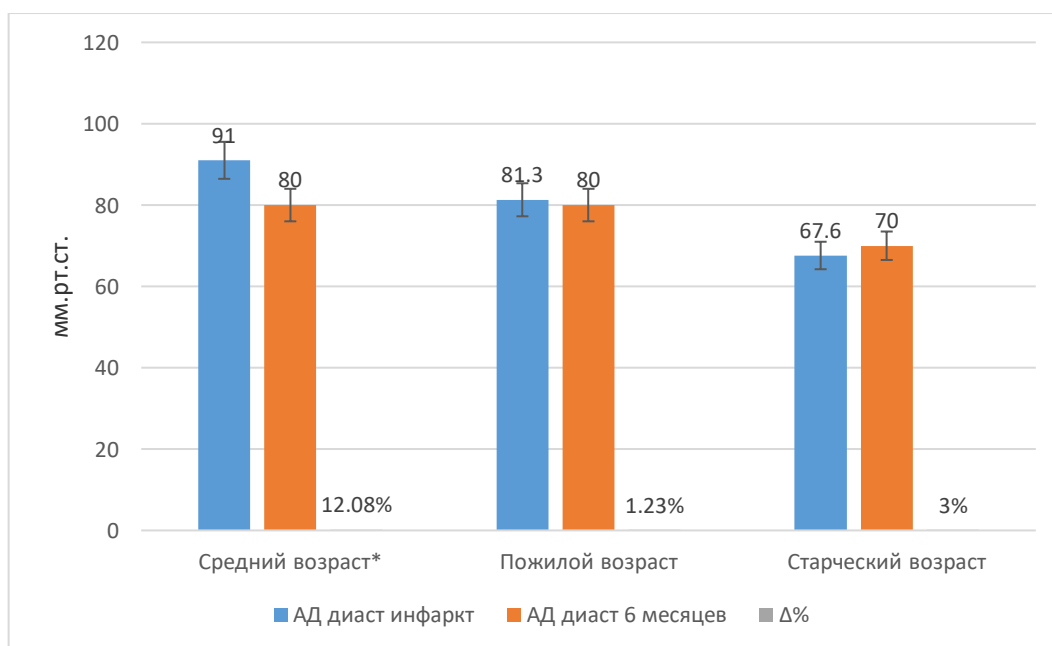


Рисунок 28 – Динамика диастолического АД за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$)

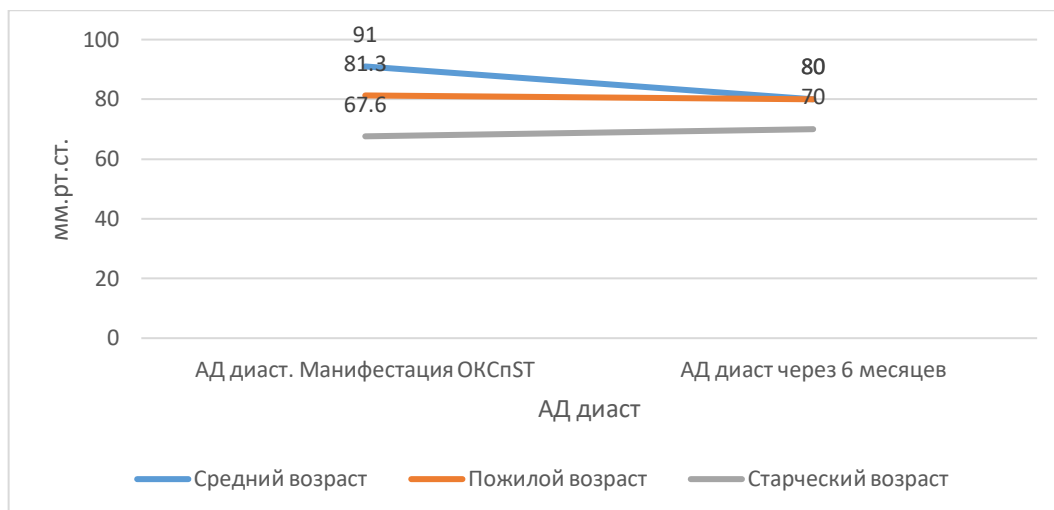


Рисунок 29 – Динамика диастолического АД через 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах

Происходит достижение целевого уровня АД во всех возрастных группах, однако в группе пациентов СтВ оно остается на значениях «высокое – нормальное».

Частота сердечных сокращений у пациентов СрВ снизилась на 13,2 % – с 77 до 68,0 уд/мин ($p < 0,05$), у пациентов ПожВ – на 12,2 % – с 74 до 66 уд/мин ($p < 0,05$). У пациентов СтВ частота сердечных сокращений, в отличие от показателей пациентов пожилого и среднего возраста, повысилась на 2,5 % – с 76 до 80 уд/мин (Рисунок 30, 31). При этом в группе пациентов СтВ не происходит достижение целевых цифр частоты сердечных сокращений.

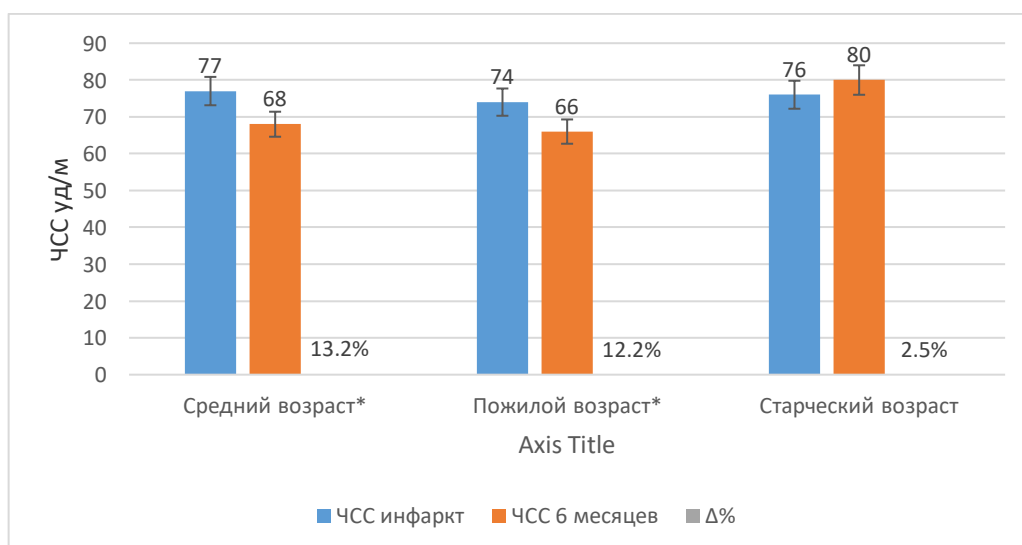


Рисунок 30 – Динамика ЧСС за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$)

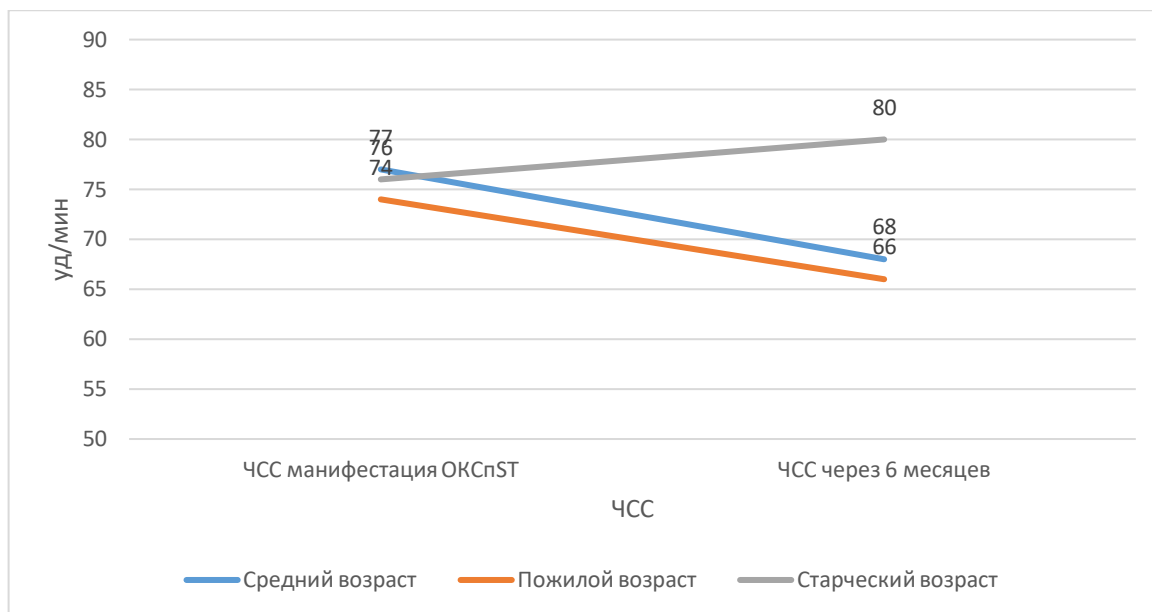


Рисунок 31 – Динамика ЧСС за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах

Анализируя сдвиги в гемодинамических характеристиках у пациентов разных возрастов за 6 месяцев лечения от развития ОКСпСТ, мы установили, что независимо от возраста через 6 месяцев происходит достижение целевых значений АД, однако у пациентов СтВ цифры систолического АД через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации остаются на уровне «нормальных – высоких», при этом у них остается низким диастолическое АД, что говорит о худшем коронарном кровотоке.

Установлено, что у пациентов среднего и пожилого возраста происходит достижение целевых цифр частоты сердечных сокращений через 6 месяцев после реваскуляризации, при этом у пациентов СтВ наблюдается отрицательная динамика в виде увеличения частоты сердечных сокращений через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации.

Динамика лабораторно-инструментальных изменений у пациентов различных возрастных групп за период от дебюта инфаркта и через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. Анализы динамики электрокардиограммы, лабораторных показателей позволяют судить о развитии миокардиального фиброза, почечной функции и оценивать изменения в липидном профиле. В нашей работе мы проанализировали динамику этих факторов (Таблица 8).

Таблица 8 – Анализ динамики лабораторно-инструментальных изменений за период от начала ОКСпСТ и через 6 месяцев после успешной реваскуляризации у пациентов различных возрастных групп

Возраст	Показатели	Острый инфаркт миокарда		Дельта, %	Р
		до ЧКВ	через 6 месяцев		
СрВ, n = 48	QRS, мс	93,3 [90; 100]	100,0 [90;100]	7,5	0,2
	QTс, мс	422,7 [400; 460]	410,0 [380; 430]	-2,8	0,2
	Лейкоциты, 10* ⁹	11,5 [9,5;13,4]	8,3 [7,4; 9,5]	-27,2	0,02
	Креатинин, мкмоль/л	71,2 [65,8; 79,8]	89,0 [78,0; 96,5]	25,3	0,0001
	Холестерин, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,2]	3,6 [3,2; 4,3]	-40	0,006
	ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,9; 4,2]	2,1 [1,6; 2,5]	-30,3	0,003
	ЛПВП, ммоль/л	1,09 [0,8; 1,2]	0,93 [0,79; 1,12]	-14,6	0,005
ПожВ, n = 44	QRS, мс	106,5 [80;110]	90 [90;100]	-15,1	0,01
	QTС, мс	434,4 [400; 450]	390,0 [370; 420]	-10,1	0,7
	Лейкоциты, 10* ⁹	11,3 [9,25; 13,10]	7,1 [6,1; 7,9]	-35,3	0,01
	Креатинин мкмоль/л	77,3 [68,9; 82,2]	96,1 [83,2; 109,0]	24,8	0,04
	Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,27; 6,07]	3,8 [3,18; 4,32]	-22,6	0,01
	ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,61; 4,08]	2,2 [1,66; 3,00]	-25,3	0,01
	ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,96; 1,27]	1,0 [0,92; 1,25]	-13,5	0,006
СтВ, n = 40	QRS, мс	107 [90; 120]	100 [90; 120]	-6,5	0,08
	QTС, мс	434,9 [410; 460]	420 [400; 440]	-3,2	0,3
	Лейкоциты, 10* ⁹	11,04 [9,3; 13,4]	7,2 [6,2; 8,1]	-34,2	0,03
	Креатинин, мкмоль/л	80,6 [68,2; 84,2]	100,1 [82,5; 117]	25	0,01
	Холестерин, ммоль/л	4,9 [4,01; 5,83]	4,1 [3,50; 4,62]	-14,7	0,04
	ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,70; 4,00]	2,4 [2,08; 2,76]	-18	0,02
	ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,03; 1,40]	1,1 [0,90; 1,21]	0	0,9

У пациентов СрВ и СтВ ширина комплекса QRS как показатель внутрижелудочковой проводимости не показала значимой динамики ($p > 0,05$), однако у пациентов ПожВ отмечается уменьшение ширины комплекса QRS на 15,1 % ($p < 0,05$), что является одним из положительных маркеров в динамике восстановления миокардиальной ткани (Рисунок 32).

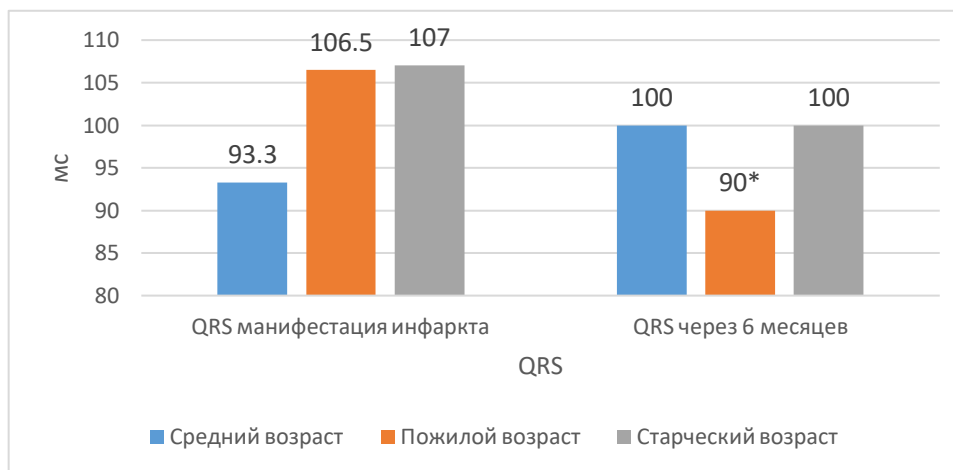


Рисунок 32 – Динамика QRS за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$)

Так, показатели воспаления, а именно лейкоциты, у пациентов СрВ снизились на 27,2 % – с $11,57 \cdot 10^9$ до $8,38 \cdot 10^9$ ($p = 0,023$). В то же время у пациентов ПожВ лейкоциты снизились на 35,3 % – с $11,3 \cdot 10^9$ до $7,1 \cdot 10^9$ ($p = 0,01$), у пациентов СтВ снижение составило 34,2 % – с $11,0 \cdot 10^9$ до $7,23 \cdot 10^9$ ($p = 0,03$) (Рисунок 33).

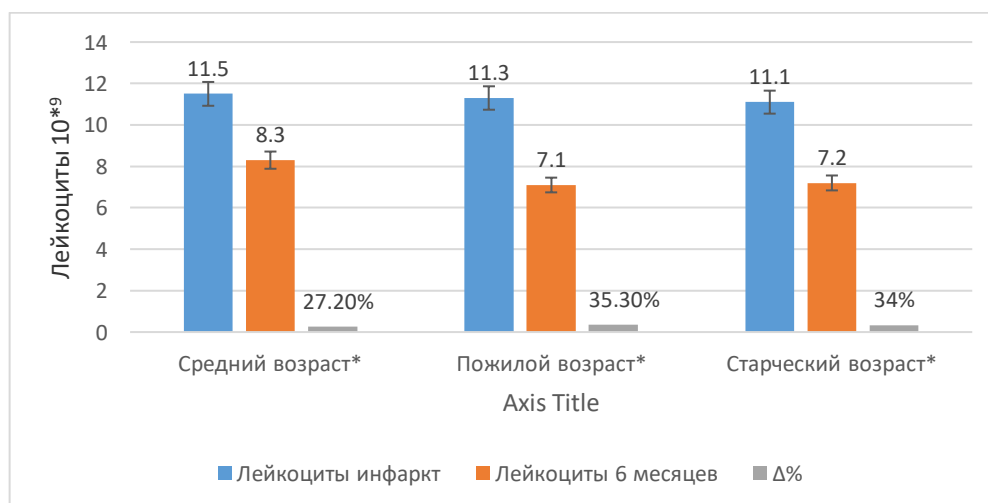


Рисунок 33 – Динамика лейкоцитов за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$)

Уровень креатинина как маркера почечной дисфункции показал, что через 6 месяцев у больных ОКСпСТ установлено достоверно значимое увеличение в группе пациентов СрВ на 25,3 % – с 71,2 до 89,0 мкмоль/л ($p = 0,005$), ПожВ на 24,8 % – с 77,3 до 96,1 мкмоль/л ($p = 0,04$), и СтВ на 25 % – с 80,6 до 100,1 мкмоль/л ($p = 0,01$) (Рисунок 34).

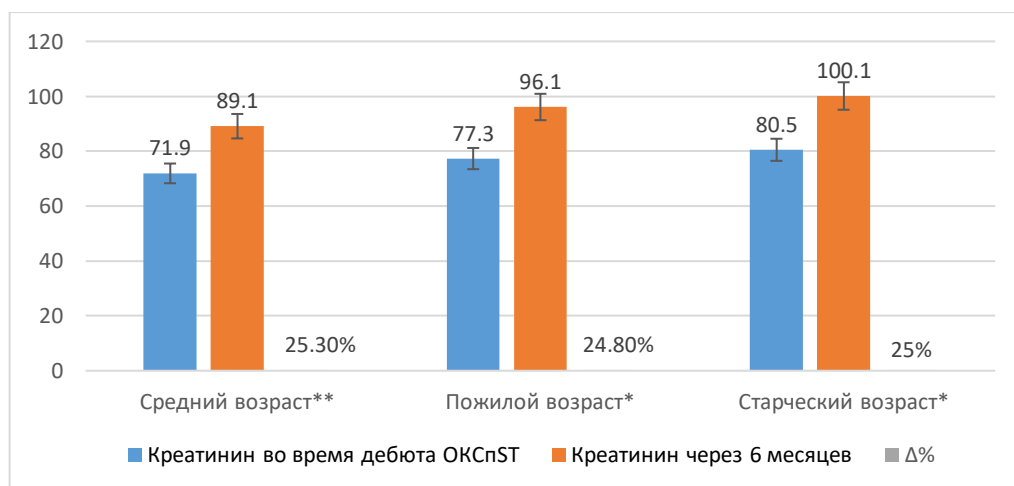


Рисунок 34 – Динамика креатинина за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Таким образом, у больных после перенесенного ОКСпСТ, несмотря на улучшение показателей АД, восстановления функции миокарда, происходит ухудшение функции почек в равной степени вне зависимости от возраста.

Анализ динамики липидограммы показал, что через 6 месяцев у больных ОКСпСТ значения общего холестерина показали положительную динамику независимо от возраста. У пациентов СрВ холестерин через 6 месяцев лечения снизился на 40 % (с 5,46 до 3,6 ммоль/л) ($p = 0,006$), у пациентов ПожВ снижение холестерина составило 22,6 % (с 5,18 до 3,87 ммоль/л) ($p = 0,01$), а у пациентов СтВ снижение холестерина составило 14,7 % (с 4,89 до 4,17) ($p < 0,05$) (Рисунок 35).

Концентрация ЛПНП у пациентов СрВ снизилась на 30,3 % (с 3,52 до 2,09 ммоль/л) ($p = 0,003$), у пациентов ПожВ – на 25,3 % (с 3,39 до 2,24 ммоль/л) ($p > 0,05$), у пациентов СтВ – на 18 % (с 3,28 до 2,46 ммоль/л) ($p < 0,05$) (Рисунок 36). В то же время целевых значений ЛПНП (менее 1,7 ммоль/л) достигли 29,6 % пациентов среднего возраста, 27,2 % пациентов ПожВ и 20,0 % пациентов СтВ (Рисунок 37).

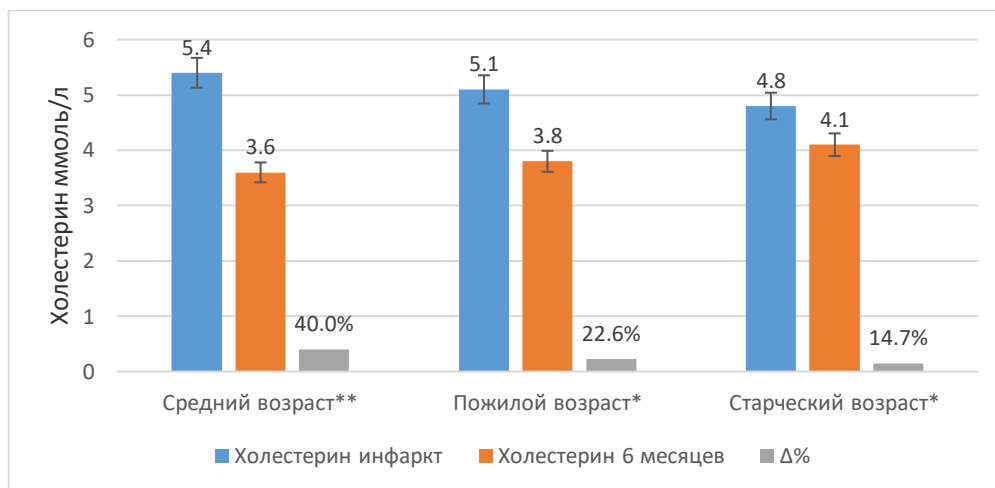


Рисунок 35 – Динамика холестерина за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

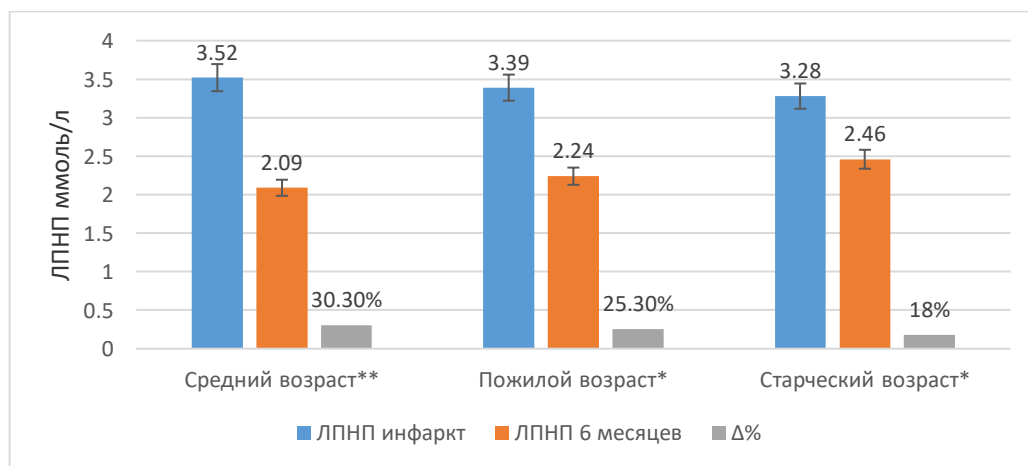


Рисунок 36 – Динамика ЛПНП за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

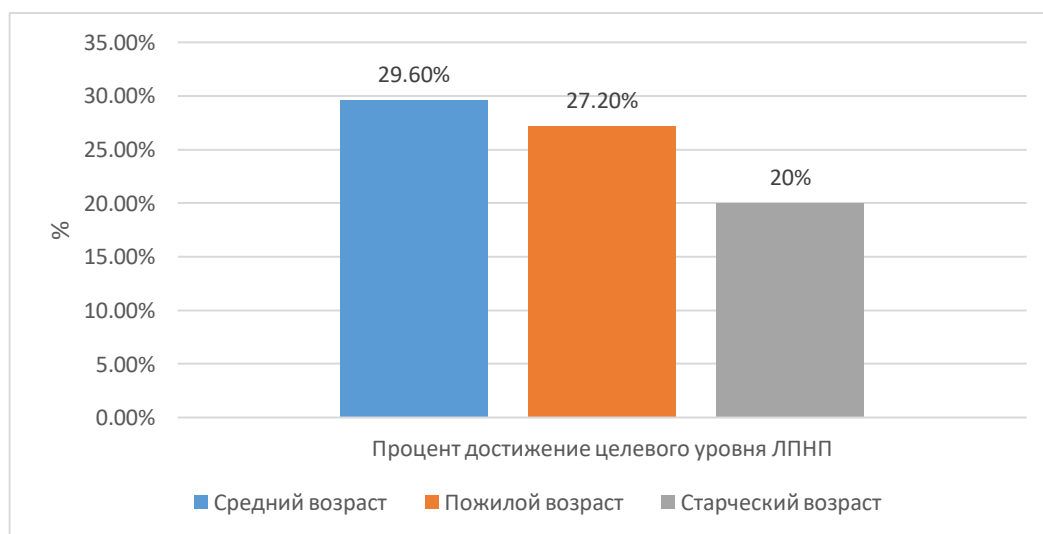


Рисунок 37 – Процент достижения целевого уровня ЛПНП через 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах

Динамика ЛПВП распределилась следующий образом: у пациентов СрВ показатель ЛПВП снизился на 14,6 % (с 1,09 до 0,93 ммоль/л) ($p < 0,005$), у пациентов ПожВ – на 13,5 % (с 1,18 до 1,02 ммоль/л) ($p = 0,006$), у пациентов СтВ снижение составило 5,9 % (с 1,19 до 1,12 ммоль/л) ($p > 0,05$) (Рисунок 38).

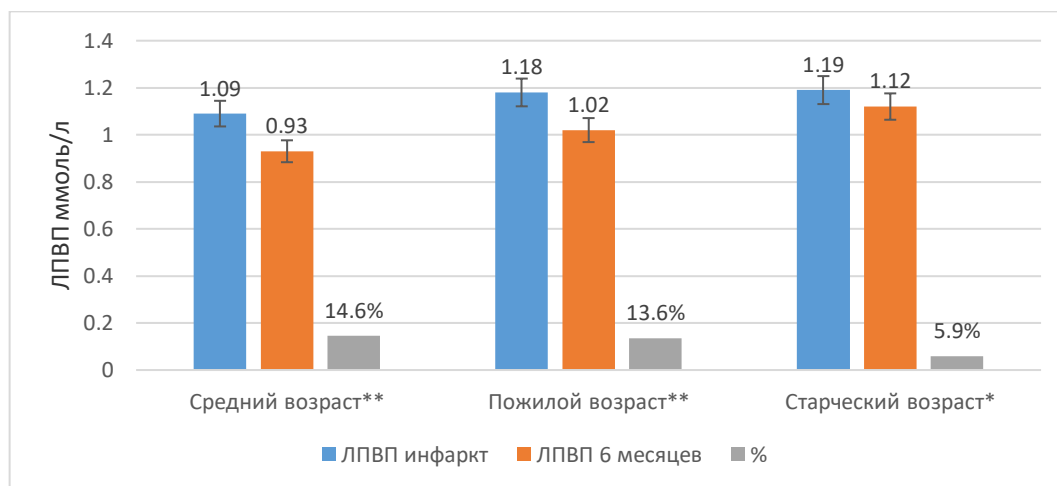


Рисунок 38 – Динамика ЛПВП за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Мы установили, что через 6 месяцев после перенесенной успешной реваскуляризации у пациентов ПожВ наблюдается положительная динамика: тормозится процесс ухудшения внутрижелудочковой проводимости, уменьшается комплекс QRS электрокардиограммы, в то же время у пациентов СтВ остается высокий показатель электрической нестабильности миокарда в виде длинного корригированного интервала QTc электрокардиограммы как предиктора внезапной сердечной смерти. Независимо от возраста через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ у всех пациентов наблюдается ухудшение почечной функции в виду роста показателя креатинина крови. Установлено, что пациенты через 6 месяцев терапии антилипидемическими препаратами в большинстве своем не достигают целевых показаний липидограммы, процент достижение целевых значений липидограммы обратно пропорционален возрасту пациента.

Динамика структурно-функциональных изменений у пациентов различных возрастных групп в период от дебюта инфаркта до 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. Изменения показателей ультразвукового исследования сердца являются самыми важными критериями оценки структуры и

функции сердца после перенесенного инфаркта. В нашей работе мы провели анализ основных показателей. Динамика структурных показателей миокарда ЛЖ за 6 месяцев после перенесенного инфаркта представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Динамика структурных показателей ЭхоКГ у больных ОКСпСТ за 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов различных возрастных групп

Возраст	Показатели	ОКСпСТ до ЧКВ	Через 6 месяцев	Дельта, %	Р
СрВ, n = 48	КДОЛЖ, мл	123,5 [111,0;149,0]	143,2 [127,0; 156,0]	16,0	0,0004
	ИКДО, мл/м ²	38,3 [33,0; 42,1]	45,8 [35,9; 51,8]	19,6	0,0010
	КДРЛЖ, см	4,8 [4,5; 5,1]	5,2 [4,7; 5,5]	8,3	0,0100
	ММЛЖ, г	267,8 [238,0; 296,0]	217,0 [188,0; 270,0]	-18,9	0,0240
	ИММ, г/м ²	127,4 [116,0; 144,0]	108,0 [95,2; 124,0]	-15,2	0,0390
	ОТС	0,5 [0,4; 0,58]	0,41 [0,38; 0,47]	-24,0	0,0010
ПожВ, n = 44	КДОЛЖ, мл	124,4 [110,0;147,0]	138,8 [118,0; 152,0]	11,0	0,0100
	ИКДО, мл/м ²	39,8 [34,9; 43,6]	44,6 [35,6; 51,0]	11,9	0,0040
	КДРЛЖ, см	4,8 [4,6; 5,0]	5,1 [4,7; 5,2]	6,2	0,3000
	ММЛЖ, г	245,3 [217,0; 268,0]	231,0 [181,0; 273,0]	-5,8	0,0010
	ИММ, г/м ²	130,0 [116,0; 137,0]	116,0 [96,8; 140,0]	10,7	0,0300
	ОТС	0,49 [0,44; 0,55]	0,46 [0,42; 0,52]	-6,1	0,0260
СтВ, n = 40	КДОЛЖ, мл	135,7 [116,0;192,0]	142,0 [124,0; 162,0]	5,9	0,2000
	ИКДО, мл/м ²	42,5 [37,0; 46,7]	46,8 [40,4; 51,6]	10,3	0,1800
	КДРЛЖ, см	5,0 [4,6; 5,4]	5,2 [4,7; 5,5]	4,3	0,1000
	ММЛЖ, г	229,2 [199,0; 240,0]	228,0 [205,0; 254,0]	-0,5	0,3750
	ИММ, г/м ²	118,8 [103,0; 136,0]	116 [108,0; 130,0]	-2,4	0,4460
	ОТС	0,52 [0,45; 0,6]	0,5 [0,4; 0,5]	4,0	0,9900

Установлено, что КДРЛЖ показал значимый рост у пациентов СрВ ($p < 0,05$), однако у пациентов ПожВ и СтВ изменения оказались незначимыми ($p > 0,05$). Так, у пациентов СрВ показатель КДРЛЖ вырос на 8,3 % – с 4,8 до 5,2 см, у пациентов ПожВ – на 6,2 % – с 4,8 до 5,1 см, у пациентов СтВ – на 4,3 % – с 5,0 до 5,2 см (Рисунок 39).

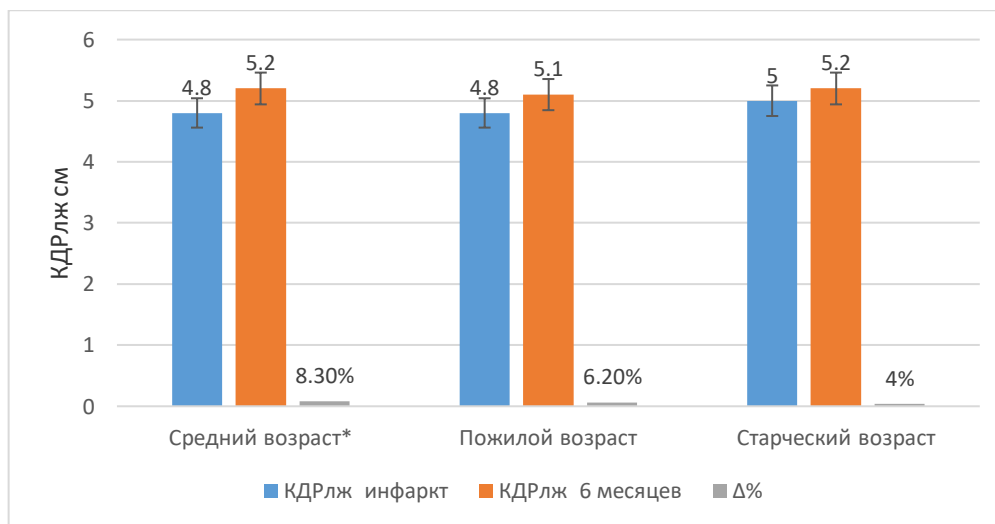


Рисунок 39 – Динамика КДРлж за 6 месяцев после ОКSpST в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКSpST (* $p < 0,05$)

Определено, что КДОлж показал значимый рост через 6 месяцев от дебюта инфаркта в группах СрВ ($p < 0,05$), однако в группе больных СтВ динамика оказалась незначимой ($p > 0,05$). В группе СрВ показатель КДОлж увеличился на 16,0 % – с 123,5 до 143,2 мл, в группе ПожВ – на 11,0 % – с 124,4 мл до 138,8 мл, в группе СтВ – на 5,9 % – с 135,7 до 142,0 мл (Рисунок 40). Индексированный КДОлж показал значимый рост в группах СрВ и ПожВ ($p < 0,05$), однако в группе пациентов СтВ значимой динамики не наблюдалось ($p > 0,05$).

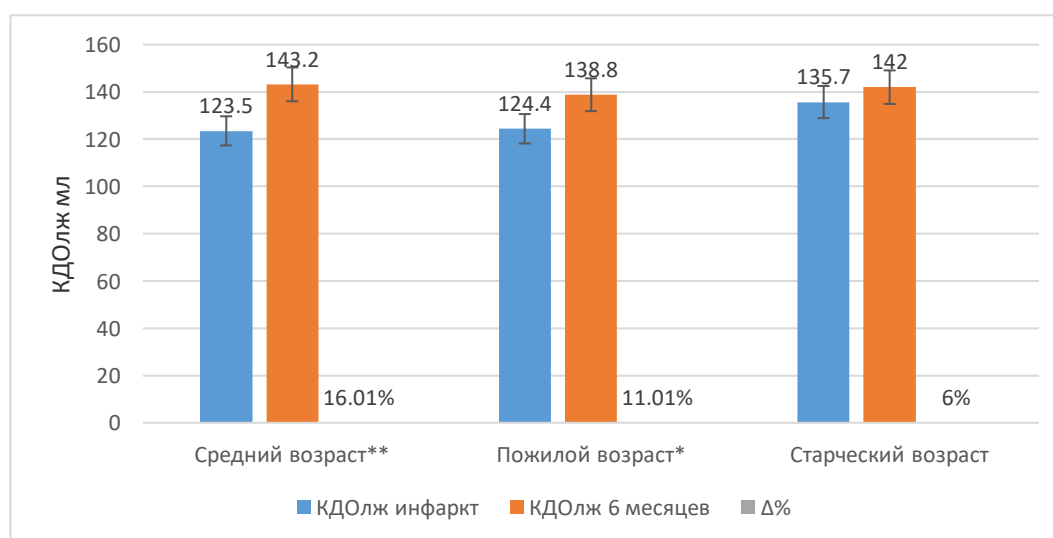


Рисунок 40 – Динамика КДОлж за 6 месяцев после ОКSpST в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКSpST (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$)

Так, у пациентов ПожВ рост индексированного КДОлж составил 19,6 % – с 38,3 мл/м² до 45,8 мл/м², у пациентов СрВ – 11,9 % – с 39,8 до 44,6 мл/м², у пациентов СтВ – 10,3 % – с 42,5 до 46,8 мл/м² (Рисунок 41).

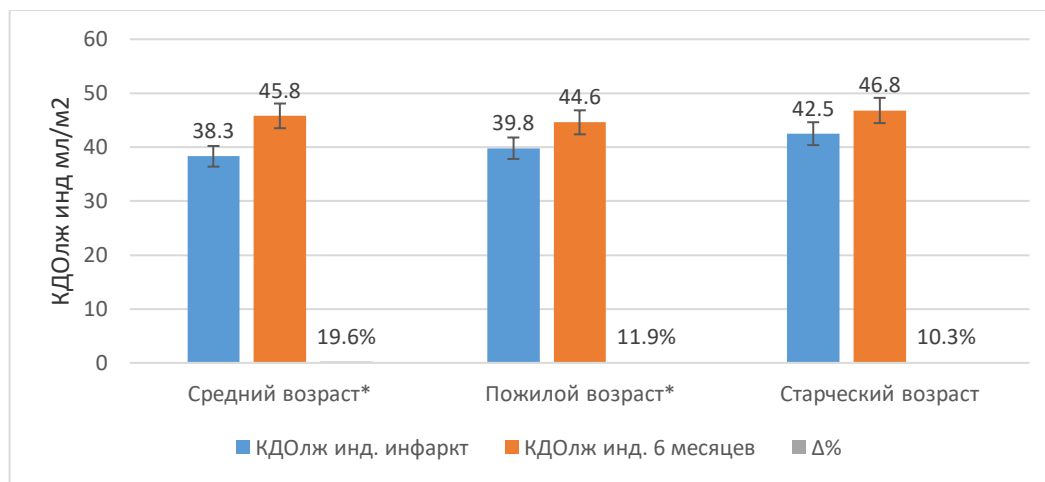


Рисунок 41 –Динамика КДОлж индексированного за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,01$)

Доказано значимое снижение массы миокарда левого желудочка у пациентов СрВ и ПожВ ($p < 0,05$), однако у пациентов СтВ динамика практически отсутствовала ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов СрВ снижение массы миокарда левого желудочка через 6 месяцев после перенесенного инфаркта составило 18,9 % – с 267,8 до 217,0 г, у пациентов ПожВ – 5,8 % – с 245,3 до 231,0 г, у пациентов СтВ – 0,5 %, – с 229,2 до 228,0 г (Рисунок 42).

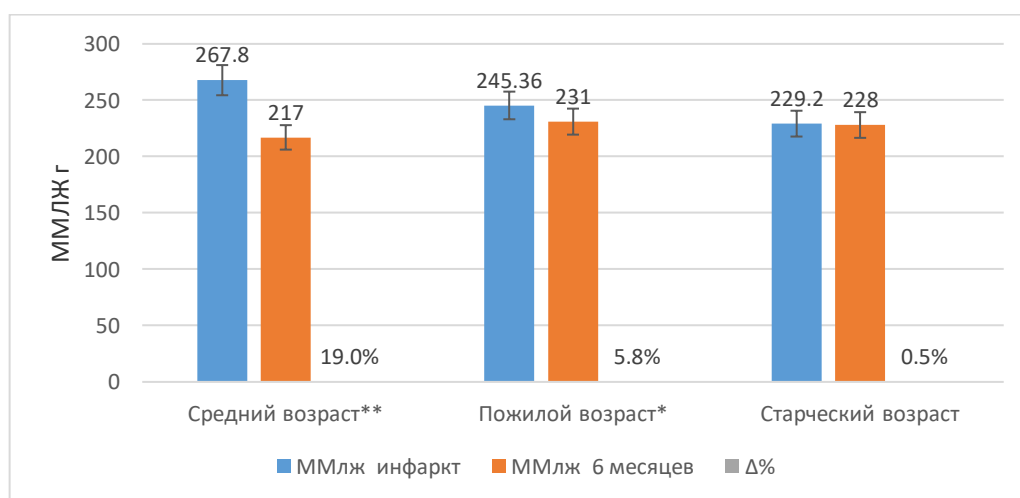


Рисунок 42 –Динамика ММЛЖ за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Установлены достоверные изменения в динамике показателей индекса массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка у пациентов СрВ и ПожВ ($p < 0,05$), у пациентов СтВ эти показатели достоверно не изменились ($p > 0,05$).

Динамика функциональных показателей миокарда ЛЖ за 6 месяцев после ОКСпСТ представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Динамика функциональных изменений миокарда после ОКСпСТ за 6 месяцев лечения у пациентов различных возрастных групп

Возраст	Показатели, ед. измерения	ОКСпСТ	Через 6 месяцев	Дельта, %	p
СрВ, n = 48	ФВ, %	47 [43; 48]	52,0 [46,5; 56,0]	7,6	0,010
	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	0,030
	DT, мс	212,1 [191,0; 234,0]	204,0 [180,0; 228,0]	-3,8	0,300
	Е/е'	10,4 [10,3; 11,4]	9,0 [7,6; 10,5]	-12,7	0,001
ПожВ, n = 44	ФВ, %	47 [42; 48]	50 [39;56]	5,2	0,030
	УО, мл	64,4 [50,0; 68,8]	75,5 [65,0; 85,5]	17,8	0,008
	Е/А	0,72 [0,60; 0,76]	0,77 [0,67; 0,88]	6,9	0,010
	DT, мс	214,8 [190,0; 241,0]	231,0 [187,0; 248,0]	7,5	0,440
	Е/е'	10,7 [9,4;11,4]	9,9 [8,6; 11,0]	-7,6	0,010
СтВ, n = 40	ФВ, %	45 [42; 47]	47 [44,0; 52,0]	4,4	0,430
	УО, мл	68,9 [64,2;72,8]	73 [62,8; 82,0]	6	0,210
	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	0,700
	Е/е'	12,2 [9,8;13,5]	10,2 [9,40; 11,10]	-16,7	0,003

Через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ у пациентов среднего и пожилого возраста установлено повышение ФВ ЛЖ до значений сохранной ФВ (50,5 и 52 % соответственно), у пациентов СрВ ФВ ЛЖ выросла на 7,5 % ($p = 0,01$), у пациентов ПожВ – на 6,2 % ($p = 0,03$). Однако у пациентов СтВ показатель ФВ остался

в пограничных значениях (47,0 %), практически не изменившись с момента дебюта ОКСпСТ (рост составил меньше 5 %) (Рисунок 43). Важным представляется тот факт, что у 30 % пациентов СтВ через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ показатели ФВ ЛЖ достигли сохраненных значений (более 50 %), у 50 % пациентов этой группы показатели ФВ остались без динамики (40–49 %), а у 20 % выявилось падение инотропной функции левого желудочка в виде снижения ФВ ЛЖ (менее 40 %).

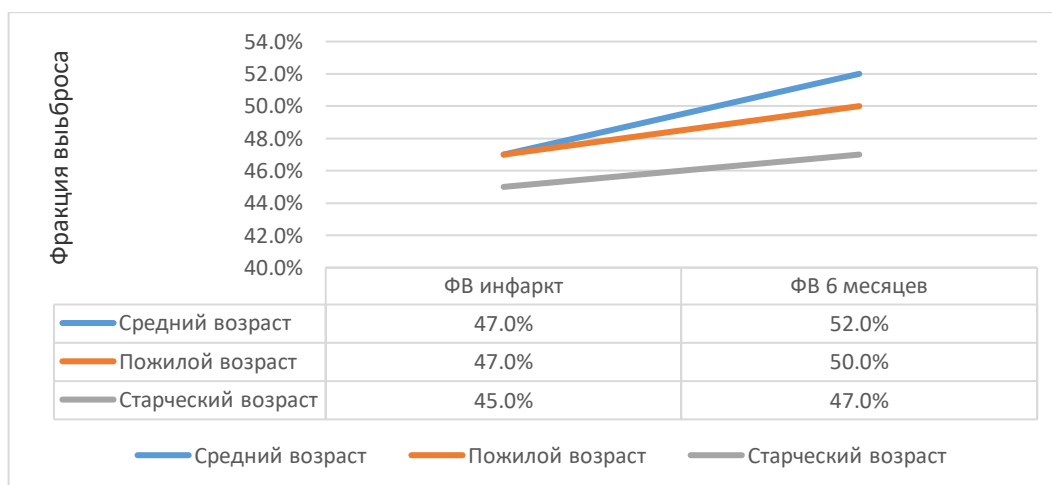


Рисунок 43 – Динамика ФВ ЛЖ за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах

В группе пожилых пациентов значения сохранной ФВ ЛЖ через 6 месяцев от перенесенного ОКСпСТ определена у 54,5 %, пограничная ФВ ЛЖ – у 27,2 %, сниженная ФВ ЛЖ – у 19,8 %. В группе пациентов СрВ сохранная ФВ ЛЖ была у 55,5 %, промежуточная – у 33,3 %, а сниженная – у 11,1 %.

Установлено, что у пациентов СрВ и ПожВ имел место рост ударного объема левого желудочка через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда ($p > 0,05$), в то время как у пациентов СтВ значимых изменений в ударном объеме не было. У пациентов СрВ рост составил 19,9 % – с 62,2 до 74,6 мл, у пациентов ПожВ – 17,8 % – с 64,4 до 75,5 мл (Рисунок 44).

Анализ динамики диастолической функции левого желудочка: у пациентов СтВ несколько понизилось отношение пика Е (период раннего наполнения левого желудочка) к пику А (систола предсердий, или период позднего наполнения левого желудочка) с 0,7 до 0,52 (26,1 %).

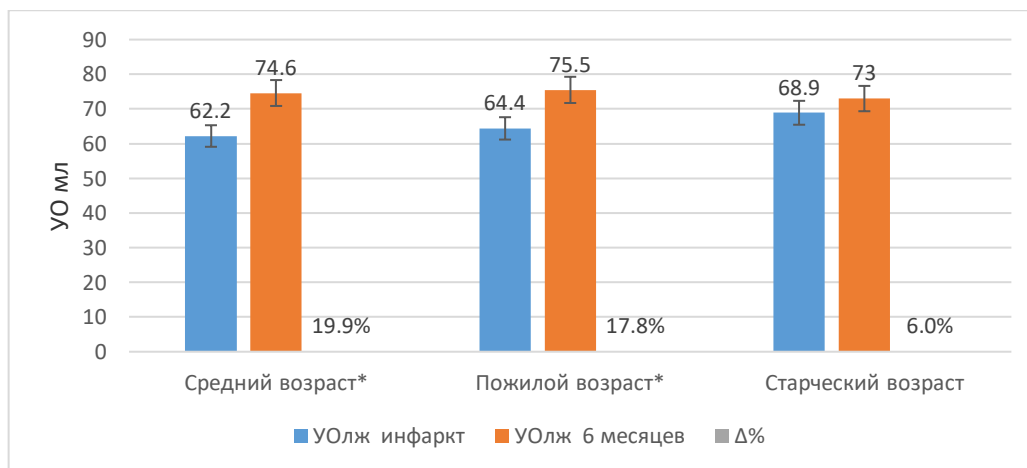


Рисунок 44 – Динамика УОлж за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,01$)

Напротив, у пациентов ПожВ ($p = 0,014$) и у пациентов СрВ ($p = 0,03$) имело достоверное повышение отношения E/A. Так, у пациентов СрВ отношение пика E к пику A выросло на 15,5 % – с 0,77 к 0,89. У пациентов ПожВ отношение выросло на 6,9 % – с 0,72 на 0,77 (Рисунок 45).

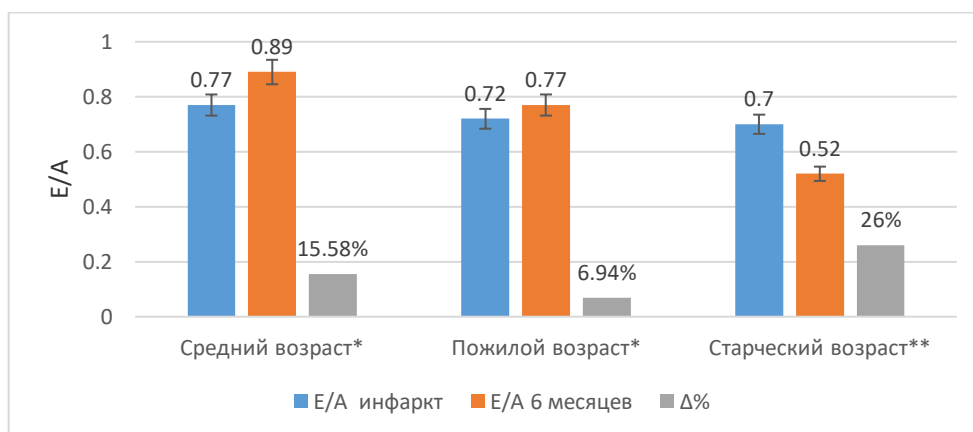


Рисунок 45 – Динамика E/A за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Это значит, что у пациентов СтВ, в отличие от пациентов СрВ и ПожВ, прослеживается тенденция к уменьшению влияния вклада систолы предсердий в общую сократимость миокарда левого желудочка вследствие увеличения жесткости миокарда, что в итоге способствует к прогрессированию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Отношение максимальной скорости быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости движения латеральной части митрального кольца (E/E')

показало значимое снижение во всех возрастных группах. У пациентов СрВ снижение составило 12,7 % – с 10,4 до 9,0 ($p = 0,001$), у пациентов ПожВ – 7,61 % – с 10,7 до 9,9 ($p = 0,017$), у пациентов СтВ – 16,78 % – с 12,2 до 10,2 ($p = 0,003$), при этом у пациентов ПожВ и СтВ оказываются худшие значения, чем у пациентов СрВ (Рисунок 46).

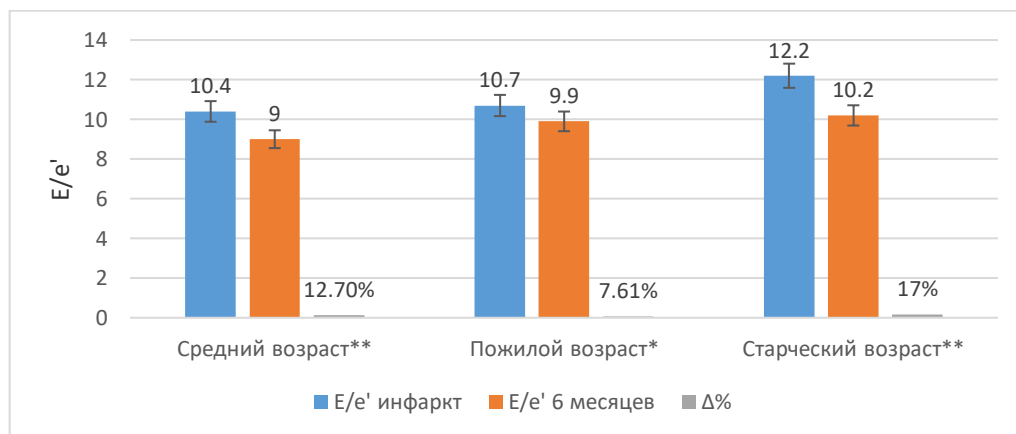


Рисунок 46 – Динамика E/e' за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Установлено, что время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) практически не показало достоверных изменений через 6 месяцев от дебюта ОКСпСТ ($p > 0,05$). У пациентов СрВ время замедления потока раннего диастолического наполнения снизилось на 3,8% – с 212,1 до 204,0 мс, у пациентов ПожВ повысилось на 7,5 % – с 214,8 до 231,0 мс, у пациентов СтВ снизилось на 5,7 % – с 248,2 до 234 мс (Рисунок 47).

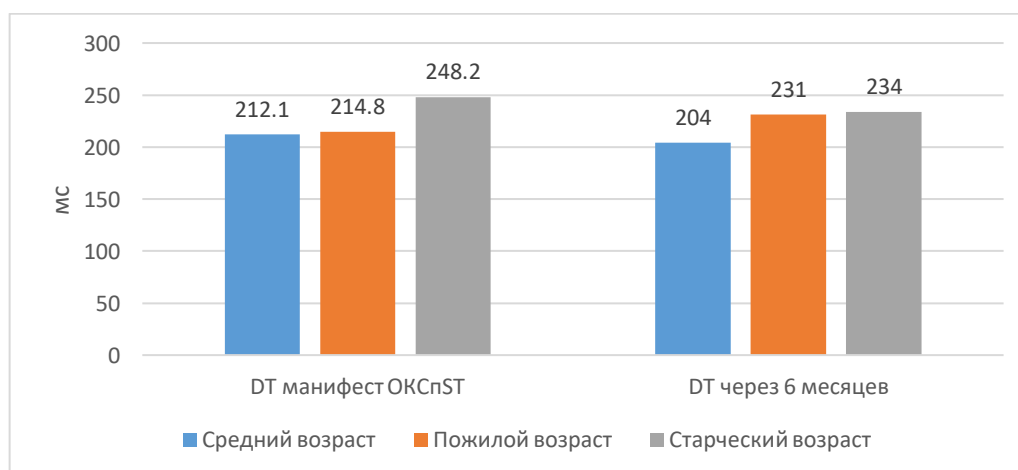


Рисунок 47 – Динамика DT за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ

Таким образом, нами установлены особенности структурных и функциональных изменений левого желудочка через 6 месяцев после ОКСпСТ в зависимости от возраста пациентов. Конечно-диастолический размер левого желудочка показал рост у пациентов СрВ в отличие от показателей пациентов ПожВ и СтВ. Показатель конечно-диастолического объема левого желудочка также вырос максимально у пациентов СрВ, в то время как у пациентов СтВ рост оказался наименьшим.

Доказано уменьшение массы миокарда левого желудочка в обратной зависимости от возраста пациентов. Так, у пациентов СтВ масса миокарда левого желудочка практически не изменилась через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. Определено, что систолическая функция левого желудочка показывает положительный рост в группах пациентов СрВ и ПожВ, в то время как у пациентов СтВ систолическая функция остается без динамики. Установлены изменения диастолической функции левого желудочка у пациентов СтВ. Доказано, что у пациентов СтВ ухудшается вклад предсердий в общую сократимость миокарда левого желудочка. Также установлено, что во всех возрастных группах время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) показывает недостаточное снижение и остается в патологических значениях.

Динамика маркеров фиброза миокарда у пациентов различных возрастных групп за период от дебюта инфаркта до 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. ММП-9 и ТИМП-1 активируются в момент развития острой ишемии миокарда и их концентрация в крови резко увеличивается, однако остается недостаточно изученным, насколько отличаются концентрации этих маркеров фиброза у различных возрастных групп в момент развития инфаркта миокарда в отдаленный период (6 месяцев). В нашей работе мы представили концентрацию ММП-9, ТИМП-1 и их соотношение во время развития инфаркта миокарда и их изменение спустя 6 месяцев у пациентов старческого, пожилого и среднего возрастов (Таблица 11) и проанализировали эти факторы.

Матриксные металлопротеиназы-9 показали значимую динамику снижения во всех возрастных группах.

Таблица 11 – Динамика маркеров фиброза миокарда за период от начала ОКСпСТ до 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов различных возрастных групп

Возраст	Показатели	ОКСпСТ	Через 6 месяцев	Дельта, %	P	
1	СрВ, n = 48	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; 0,10]	83,3	< 0,001
2	ПожВ, n = 44	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
3	СтВ, n = 40	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	0,52 [0,3; 0,7]	0,41 [0,2; 0,6]	20,8	< 0,001

Примечания:

1. Достоверность ММП-9: при развитии ОКСпСТ – $P_{1-2} = 0,05$, $P_{1-3} = 0,000$, $P_{2-3} = 0,000$; через 6 месяцев лечения – $P_{1-2} = 0,16$, $P_{1-3} = 0,000$, $P_{2-3} = 0,000$.
2. Достоверность ТИМП-1: при развитии ОКСпСТ – $P_{1-2} = 0,244$, $P_{1-3} = 0,002$, $P_{2-3} = 0,013$; через 6 месяцев лечения – $P_{1-2} = 0,134$, $P_{1-3} = 0,001$, $P_{2-3} = 0,001$.
3. Достоверность ММП-9/ТИМП-1: при развитии ОКСпСТ – $P_{1-2} = 0,219$, $P_{1-3} = 0,056$, $P_{2-3} = 0,145$; через 6 месяцев – $P_{1-2} = 0,122$, $P_{1-3} = 0,002$, $P_{2-3} = 0,000$.

Так, у пациентов СрВ показатели ММП-9 через 6 месяцев от перенесенного инфаркта миокарда снизились на 82,9 % – с 141 до 24 нг/мл ($p < 0,001$), у пациентов ПожВ снижение концентрации ММП-9 через 6 месяцев от перенесенного инфаркта миокарда составило 86,8 % – с 154 до 20,3 нг/мл ($p < 0,001$), у пациентов СтВ показатели ММП-9 снизились на 30,4 % – с 240 до 184 нг/мл ($p < 0,01$) (Рисунок 48). Разница концентраций ММП-9 от момента острого периода ОКСпСТ и через 6 месяцев у пациентов СтВ оказалась минимальной, в отличие от показателей пациентов СрВ и ПожВ, у которых значения ММП-9 приблизились к значениям группы контроля. У пациентов СтВ концентрации ММП-9 через 6 месяцев после реваскуляризации превышала показатель группы контроля практически в 4 раза, что говорит о постоянной вовлеченности ММП-9 в процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов старческого возраста.

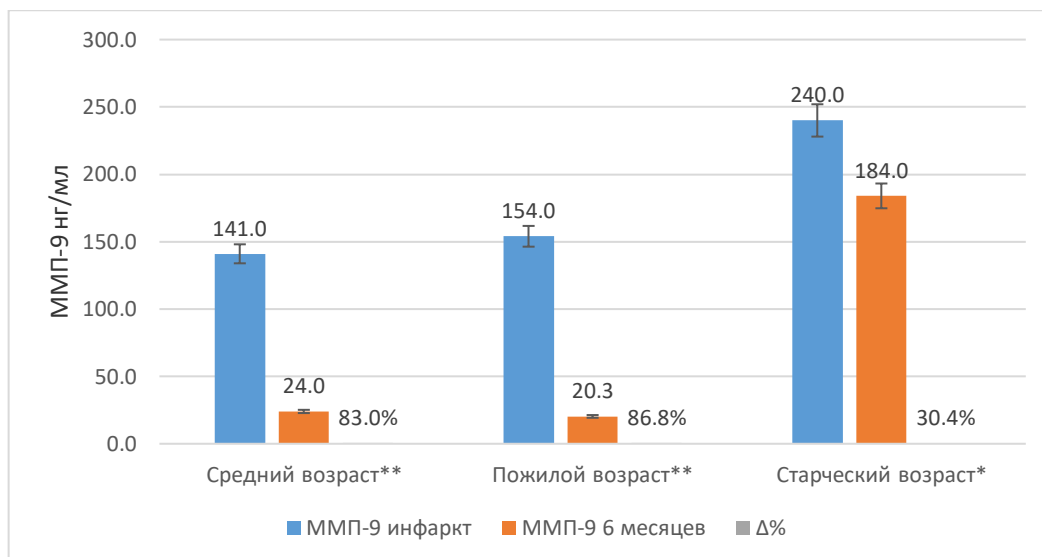


Рисунок 48 – Динамика ММП-9 за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$)

Динамика в значениях ТИМП-1 отсутствовала во всех возрастных группах ($p > 0,05$), через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации концентрация ТИМП-1 сохранялась высокой в сравнении с группой контроля во всех возрастных группах (Рисунок 49).

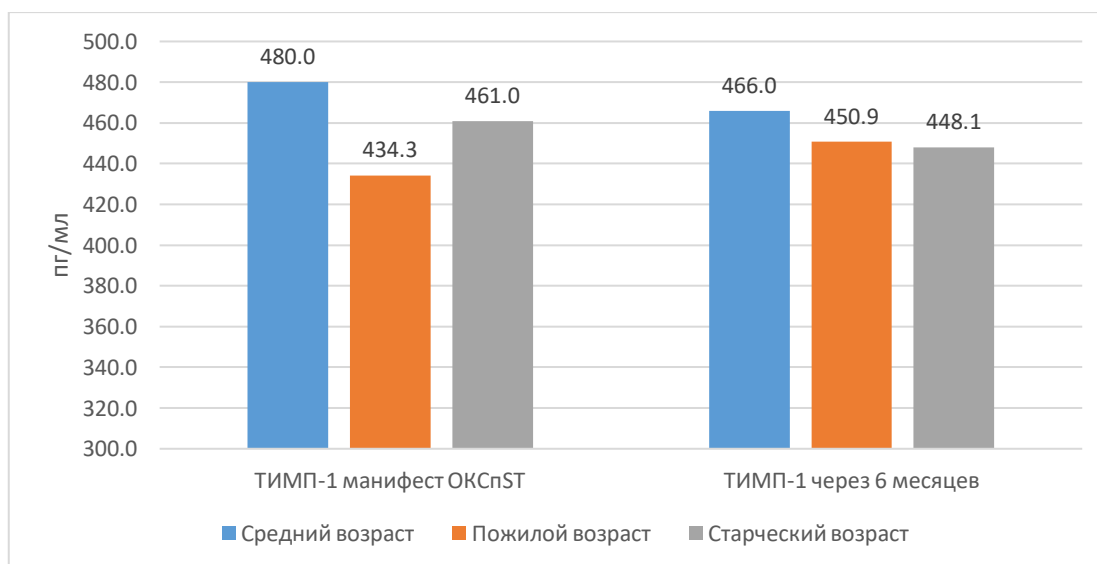


Рисунок 49 – Динамика ТИМП-1 за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ

Молярное стехиометрическое соотношение (ММП-9/ТИМП-1) показало значимую динамику через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда независимо от возраста ($p < 0,05$). В группе СрВ данный показатель снизился на

82,9 % – с 0,293 до 0,05, в группе ПожВ – на 87,3 % – с 0,354 до 0,045, а в группе СтВ – на 20,8 % – с 0,513 до 0,41 (Рисунок 50).

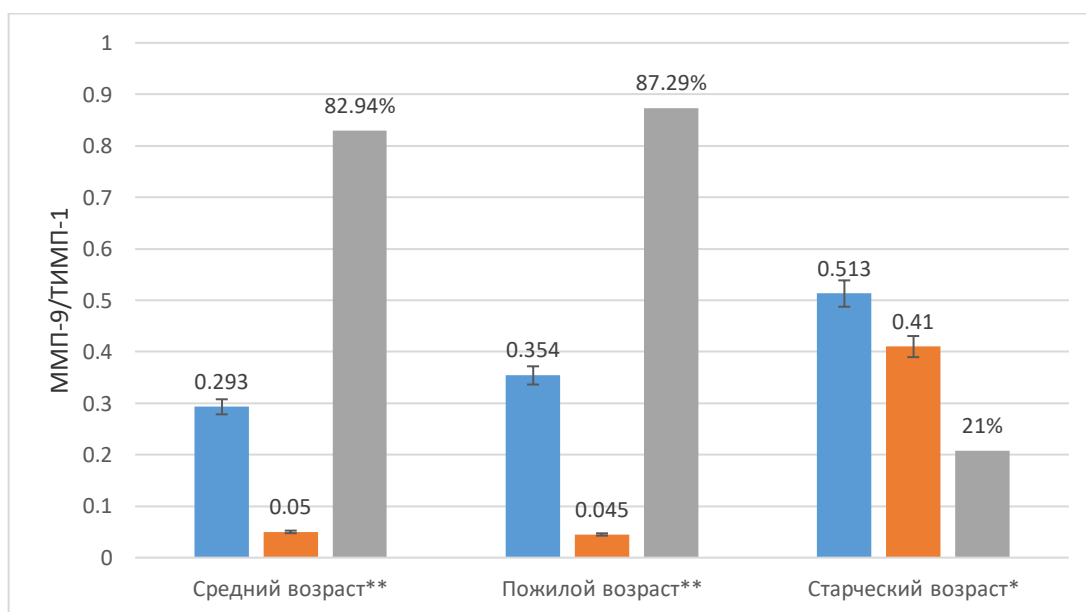


Рисунок 50 – Динамика ММП-9/ТИМП-1 за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$)

Как видно из вышесказанного, мы установили, что у пациентов всех возрастных групп в момент развития ОКСпСТ происходит достоверно значимое повышение концентрации в крови матриксной металлопротеиназы-9, однако у пациентов СтВ уровень последней выше показателей в более молодых возрастных группах. Через 6 месяцев происходит значимое снижение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в группах СрВ и ПожВ. В группе СтВ также происходит снижение концентрации ММП-9, однако в сравнении с пациентами СрВ и ПожВ снижение достаточно небольшое и остается выше значений группы контроля.

Установлено, что концентрация ТИМП-1 при развитии ОКСпСТ была выше значений контрольной группы, однако через 6 месяцев после успешной реваскуляризации не наблюдалось динамики снижения независимо от возраста пациентов. Отношение матриксной металлопротеиназы-9 к тканевому ингибитору матриксной металлопротеиназ-1 через 6 месяцев после успешной реваскуляризации показало значимое снижение во всех возрастных группах.

Проведя анализ динамики (через 6 месяцев после реваскуляризации миокарда) клинико-anamнестических данных, лабораторно-инструментальных показателей, структурно-функциональных характеристик сердца, маркеров фиброза миокарда у больных ОКСпСТ в зависимости от возраста (пожилой, старческий) мы установили определенные различия: пациенты СрВ и ПожВ через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации достигают целевых значений АД и частоты сердечных сокращений, в то время как у пациентов СтВ уровень АД систолического сохраняется на значениях «нормальное – высокое», при этом диастолическое давление у них остается на низких значениях, что характеризует сниженный коронарный кровоток во время диастолы сердца.

Частота сердечных сокращений через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации показывает рост у пациентов СтВ. У пациентов ПожВ через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации наблюдается положительная динамика в виде уменьшения длины комплекса QRS электрокардиограммы, что отражает улучшение процессов внутрижелудочковой проводимости. Пациенты СтВ характеризуются повышенным риском внезапной смерти в виду сохранения удлиненного корригированного интервала QTc.

Независимо от возраста через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ у пациентов установлено ухудшение почечной функции в виде роста концентрации креатинина крови.

Установлено, что достижение целевого уровня ЛПНП обратно пропорционально возрасту пациентов – пациенты СтВ достигали целевого уровня ЛПНП всего в 20 % случаев.

Определено, что систолическая функция левого желудочка показывает положительный рост в группе пациентов СрВ и ПожВ, в то время как у пациентов СтВ систолическая функции остается без динамики. Доказано ухудшение диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов СтВ, выявлен недостаточный вклад предсердий в общую сократимость миокарда левого желудочка в следствии выраженной жесткости последнего.

3.3 Анализ ремоделирования миокарда ЛЖ через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ

После развития ОКСпСТ начинается каскад биохимических реакций, приводящих к изменению формы и геометрии левого желудочка. В нашей работе мы оценили особенности изменений типов ремоделирования миокарда левого желудочка по классификации А. Ganaу в момент дебюта ОКСпСТ, а также их динамику за 6 месяцев (Таблица 12).

Таблица 12 – Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов различных возрастных групп во время развития ОКСпСТ и через 6 месяцев после успешной реваскуляризации

Типы ремоделирования	Сроки ремоделирования	Возраст		
		СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, 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;

Установлено, что у пациентов СрВ во время развития ОКСпСТ преобладал такой вид ремоделирования, как концентрическая гипертрофия (50 %). У 25 % пациентов СрВ встречался такой тип ремоделирования, как концентрическое ремоделирование, у 19 % – нормальная геометрия, а у 6 % – эксцентрическая гипертрофия. Через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ несколько выросло количество эксцентрической гипертрофии (на 8 %), остальные изменения оказались незначимыми (p > 0,05) (Рисунок 51).

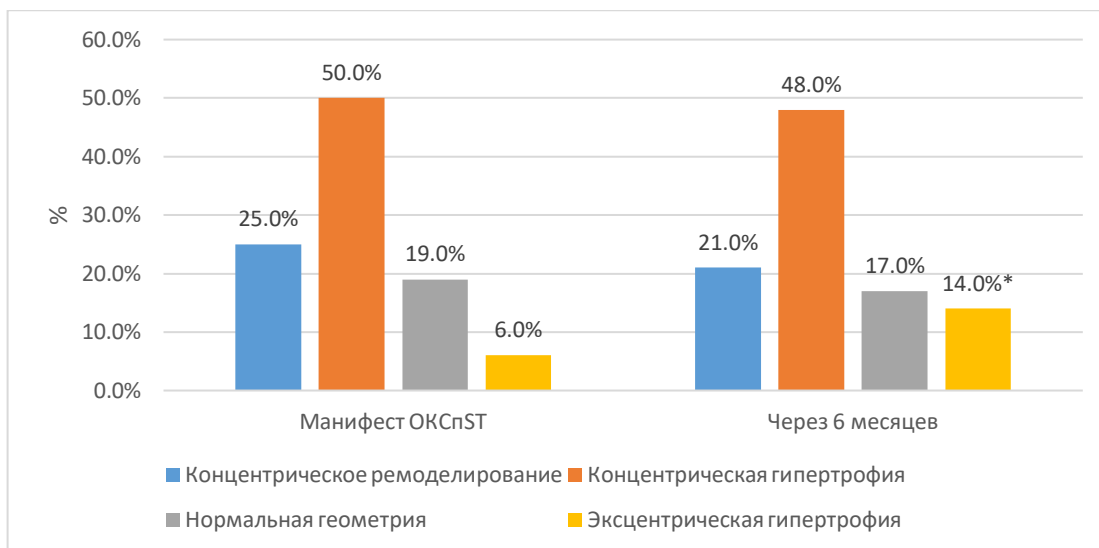


Рисунок 51 – Динамика типов ремоделирования за 6 месяцев после ОКСпСТ у пациентов среднего возраста Примечание: * $p < 0,05$;

Доказано что у пациентов ПожВ во время развития ОКСпСТ миокарда преобладал (50,0 %) тип ремоделирования «концентрическая гипертрофия» ($p < 0,001$), тип ремоделирования «эксцентрическая гипертрофия» встречался в 11 % ($p < 0,01$) случаев, через 6 месяцев наблюдался рост случаев эксцентрической гипертрофии до 23 % ($p < 0,001$), в то время как нормальная геометрия уменьшилась с 16 до 7 % ($p < 0,05$) (Рисунок 52).

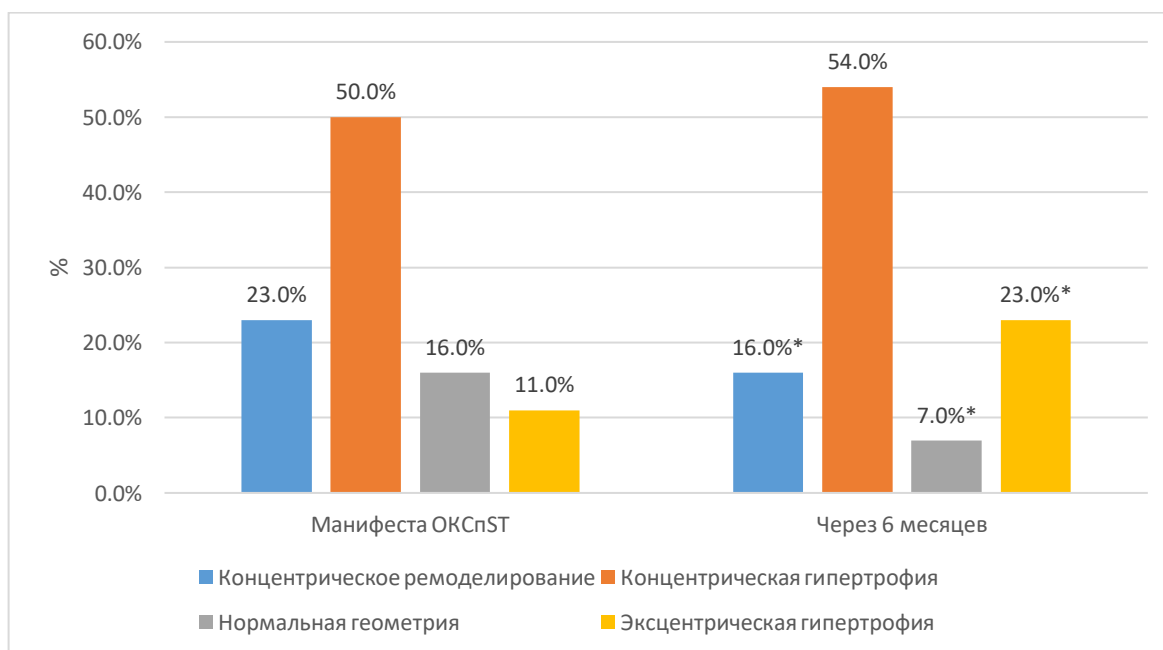


Рисунок 52 – Динамика типов ремоделирования у пациентов ПожВ за 6 месяцев после развития ОКСпСТ Примечание: * $p < 0,05$;

У пациентов СтВ исходно встречалось 25 % пациентов с эксцентрической гипертрофией и всего 15 % – с нормальной геометрией, через 6 месяцев количество пациентов с эксцентрической гипертрофией выросло до 50 % (Рисунок 53).

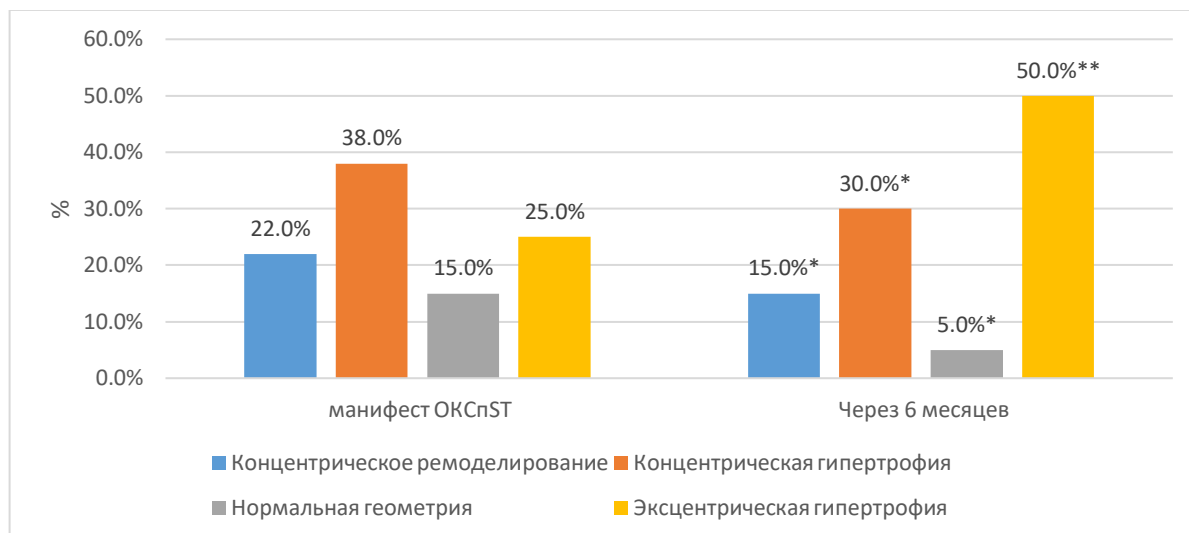


Рисунок 53 – Динамика типов ремоделирования у пациентов СтВ за 6 месяцев после развития ОКСпСТ Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;

Анализируя полученные в нашей работе данные, мы определили значимые изменения в типах ремоделирования миокарда левого желудочка через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ во всех возрастных группах. Все пациенты принимали рекомендуемую антигипертензивную терапию, и достигли целевых значений артериального давления с целью минимизации вклада гипертонической болезни в процессы ремоделирования миокарда левого желудочка. Определена возраст-ассоциированная зависимость с типом ремоделирования «эксцентрическая гипертрофия», она наблюдалась у пациентов СтВ в 2 раза чаще, чем у пациентов ПожВ и почти в 4 раза, чаще чем у пациентов СрВ.

Вышеперечисленные данные указывают на то, что у пациентов пожилого и старческого возраста процессы ремоделирования миокарда левого желудочка после перенесенного ОКСпСТ протекают иначе, нежели у пациентов среднего возраста, выраженные сдвиги в сторону такого типа ремоделирования, как эксцентрическая гипертрофия свидетельствуют о патологических возможностях миокарда поддерживать свои основные функции в отдаленный период после ОКСпСТ.

3.4 Корреляционные связи ММП-9, ТИМП-1 с другими клинико-анамнестическими, структурно-функциональными факторами

Факта повышения концентрации ММП-9 и ТИМП-1 недостаточно для того, чтобы выяснить, как именно они влияют на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда. Куда более важно отметить корреляции между концентрацией ММП-9 и ТИМП-1 и другими клинико-анамнестическими, лабораторно-инструментальными и структурно-функциональными показателями пациентов, перенесших ОКСпСТ.

В нашей работе доказано прямая корреляционная зависимость степени поражения коронарного русла у больных ОКСпСТ и уровня ММП-9 ($r = 0,871$; $p < 0,000$). При этом для больных СрВ – $r = 0,843$; $p < 0,000$, для больных ПожВ – $r = 0,832$; $p < 0,000$, для больных СтВ – $r = 0,862$, $p < 0,000$) (Рисунок 54).

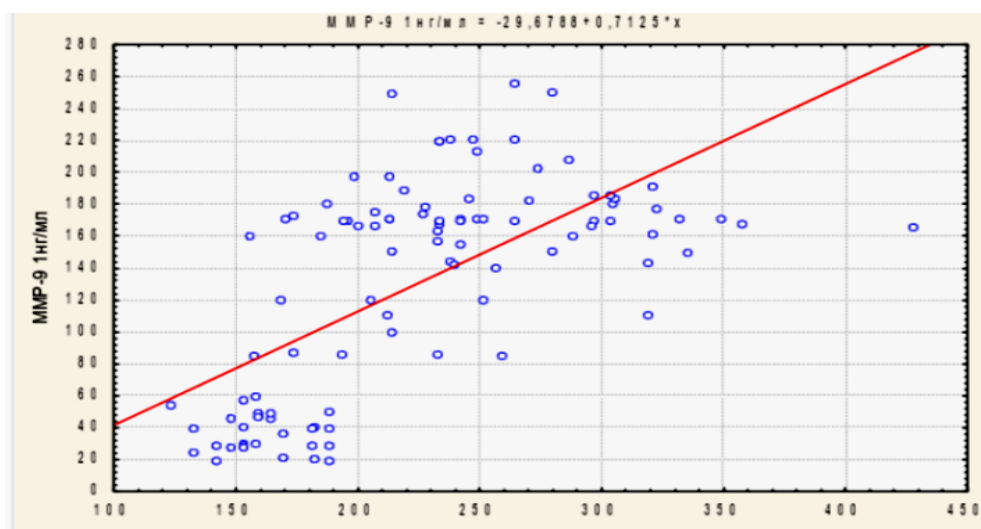
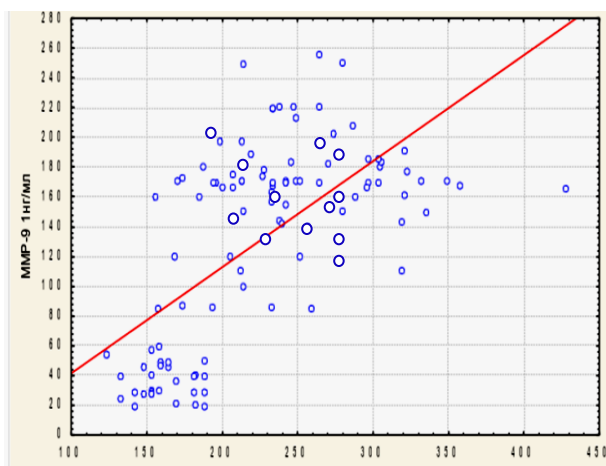
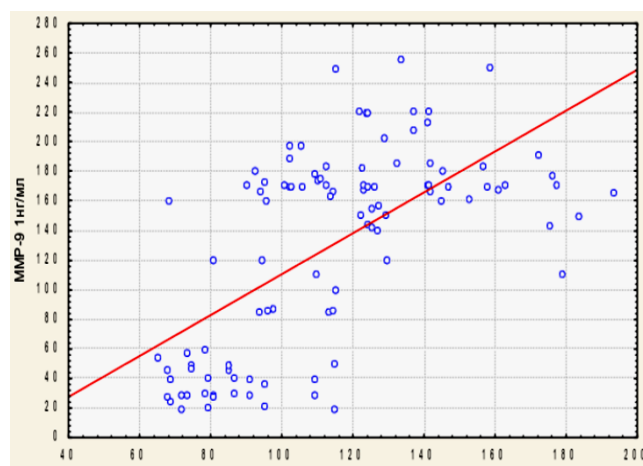


Рисунок 54 – Взаимосвязь уровня ММП-9 в момент острого периода ОКСпСТ и степени поражения коронарного русла

Установлена прямая корреляционная зависимость уровня ММП-9 острый периода ОКСпСТ с показателем КДО ЛЖ через 6 месяцев (Рисунок 55а) ($r = 0,646$; $p < 0,0000$) и ИММ ЛЖ (Рисунок 55б) ($r = 0,602$; $p < 0,0000$), что говорит о вкладе маркера деградации коллагена в формирование патологического типа ремоделирования – эксцентрического ремоделирования ЛЖ.



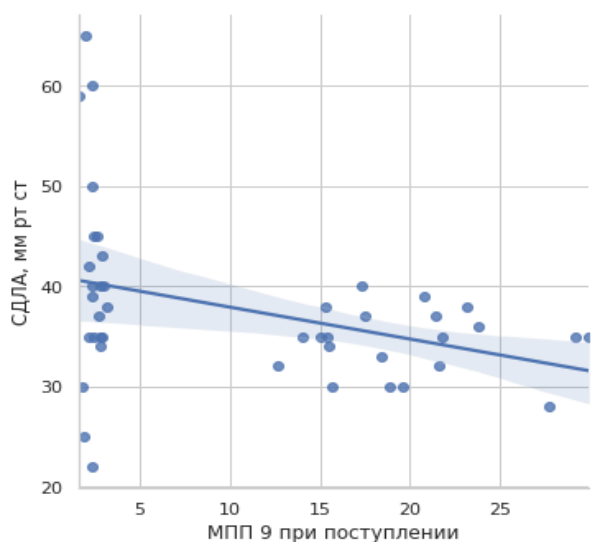
а)



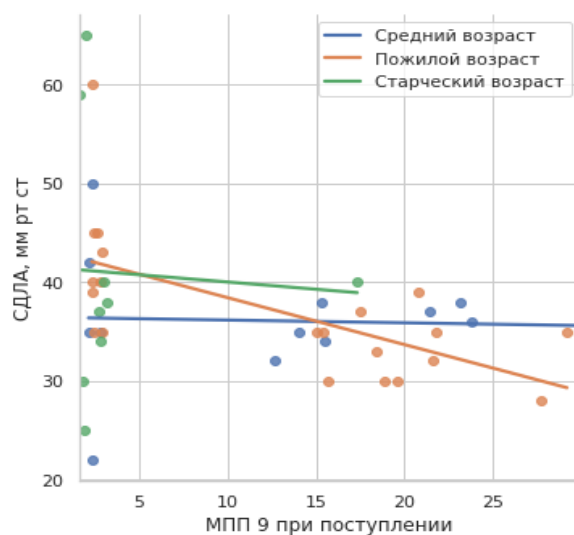
б)

Рисунок 55 – Взаимосвязь уровня ММП-9 в острый периода ОКСпСТ и показателя КДО через 6 месяцев ($r = 0,646$; $p < 0,0000$) (а); взаимосвязь уровня ММП-9 в острый период ОКСпСТ и показателя ИММ через 6 месяцев ($r = 0,602$; $p < 0,0000$) (б)

При этом получены данные о корреляции уровня концентрации ММП-9 с систолическим давлением в легочной артерии. Так, при повышении ММП-9 происходит снижение систолического давления в легочной артерии (Рисунок 56) ($r = 0,612$, $p = 0,025$), однако через 6 месяцев корреляционная связи ММП-9 и систолического давления в легочной артерии ослабевает.



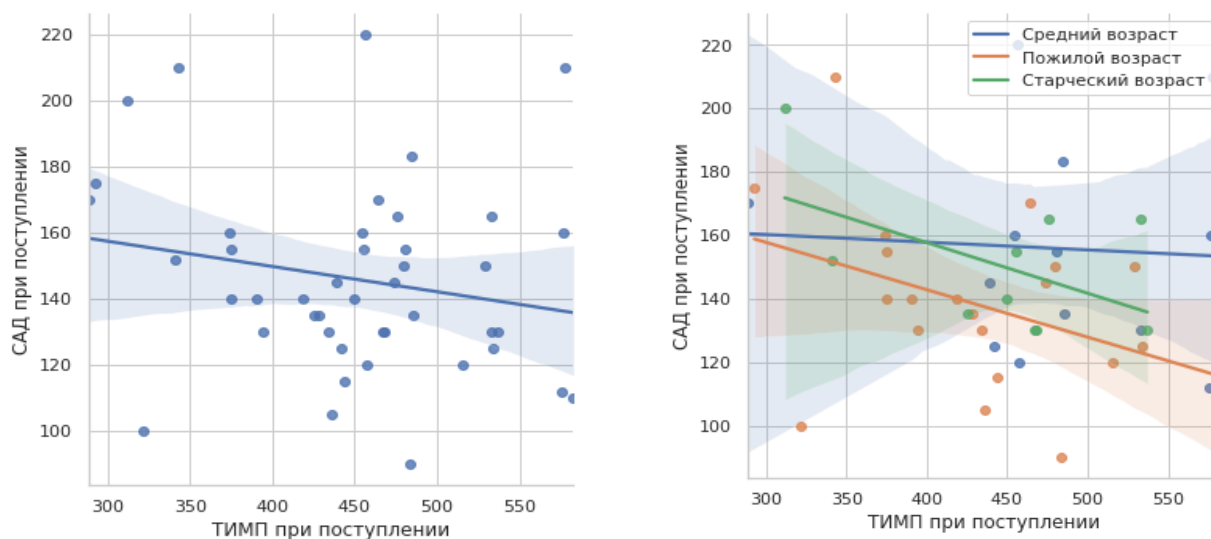
а)



б)

Рисунок 56 – Корреляция ММП-9 и СДЛА при остром периоде ОКСпСТ: а) – общая возрастная группа ($r = 0,612$, $p = 0,025$); б) – группы пациентов различных возрастов ($r = 0,708$, $p = 0,020$)

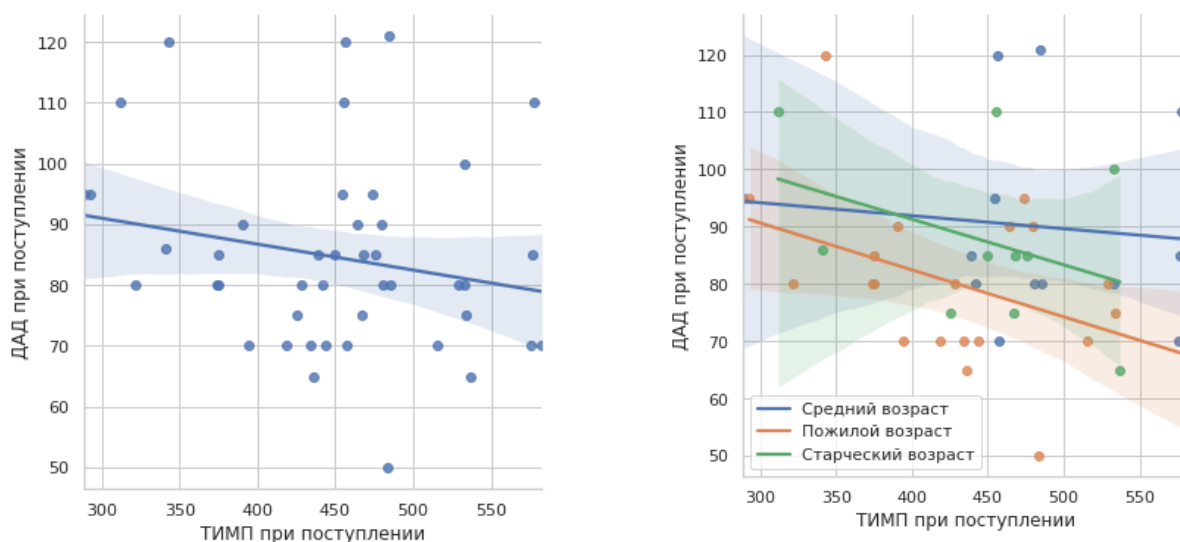
При анализе ТИМП-1 до реваскуляризации выявлены следующие корреляционные связи: концентрация ТИМП-1 коррелировала с систолическим и диастолическим артериальным давлением, что подтверждает данные литературы, пониженное системное АД понижает внутрисердечное давление и активизирует факторы фиброза в острый период ОКСпСТ (Рисунки 57, 58) ($r = 0,303$, $p = 0,045$).



а)

б)

Рисунок 57 – Корреляция ТИМП САД во время острого периода ОКСпСТ: а) – общая возрастная группа ($r = 0,303$, $p = 0,045$); б) – в различных возрастных группах ($r = 0,434$, $p = 0,02$)



а)

б)

Рисунок 58 – Корреляция ТИМП ДАД при развитии ОКСпСТ: а) – общая возрастная группа ($r = 0,314$, $p = 0,048$); б) – группы пациентов различных возрастных групп ($r = 0,415$, $p = 0,01$)

Установлено, что чем ниже систолическое и диастолическое давление во время развития ОКСпСТ, тем выше оказалась концентрация ТИМП-1, однако при высоких значениях ТИМП-1 отсутствовали данные за кардиогенный шок. Таким образом, чем выше оказывалась концентрация ТИМП-1, тем ниже оказывалось АД как систолическое, так и диастолическое, эти корреляционные связи сохранялись и через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации.

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 СтВ (Рисунок 60) 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. Данная корреляция показывает зависимость диастолической функции миокарда левого желудочка от уровня концентрации ММП-9 у пациентов СтВ. Таким образом, высокая концентрация ММП-9 приводит к увеличению жесткости миокарда левого желудочка у пациентов СтВ, ухудшению наполнения его в диастолу и тем самым способствует прогрессированию диастолической сердечной недостаточности, а в последующем – снижению инотропной функции миокарда левого желудочка, что приводит к формированию смешанной хронической сердечной недостаточности как по диастолическому, так и по систолическому типу. Через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации сохраняется корреляционная связь высокой концентрации ММП-9 и диастолической дисфункции у пациентов СтВ (Рисунок 59).

Важным оказалась корреляционная связь ТИМП-1 с видом ремоделирования по типу эксцентрической гипертрофии. При высоких показателях ТИМП-1 не оказалось пациентов с эксцентрической гипертрофией ($r = 0,380$, $p = 0,044$) (Рисунок 60). Это говорит о том, что высокие уровни ТИМП-1 препятствуют функциональной активности ММП-9 как элемента деградации коллагена и тем самым препятствуют расширению полости левого желудочка.

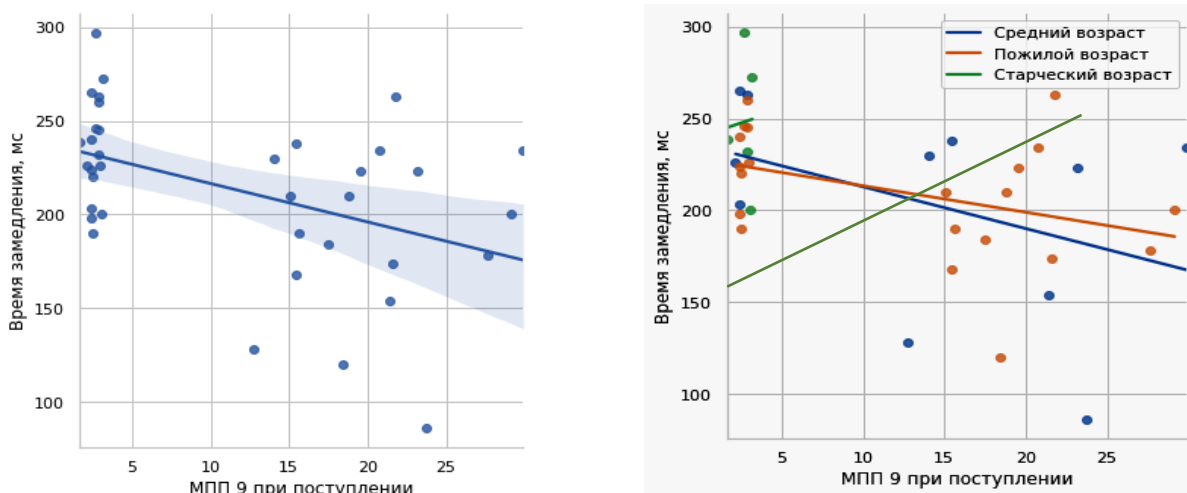


Рисунок 59 – Корреляция ММП-9 и времени замедления потока на митральном клапане в остром периоде ОКСпСТ в различных возрастных группах ($r = 0,716$, $p = 0,025$)

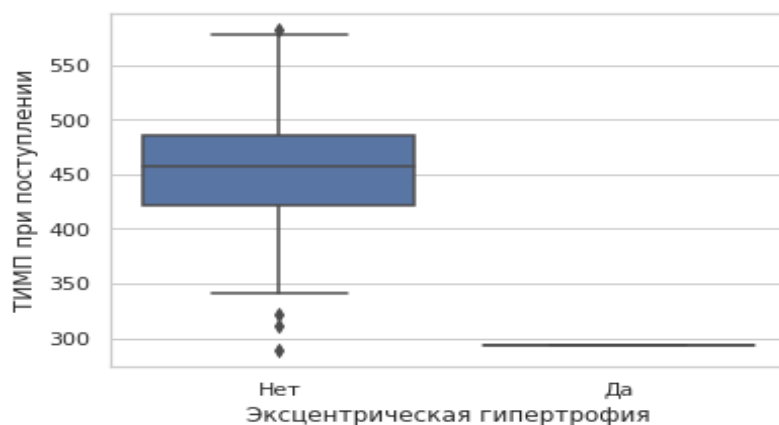


Рисунок 60 – Корреляция ТИМП при развитии ОКСпСТ, общая возрастная группа ($r = 0,380$, $p = 0,044$)

Установлено, что чем больше разница концентрации ТИМП-1 в момент дебюта ОКСпСТ и через 6 месяцев после реваскуляризации, тем шире оказался скорректированный интервал QTc у пациентов среднего и пожилого возрастов ($r = 0,783$, $p = 0,002$), однако у пациентов СтВ данная связь носила обратный характер – показатель QTc оказался короче при более высокой разнице ТИМП-1 между показателями в острый периода ОКСпСТ и через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации ($r = 0,687$, $p = 0,025$) (Рисунок 61). Эти данные в очередной раз подчеркивают разницу между пациентами с ОКСпСТ старческого возраста и более молодыми пациентами.

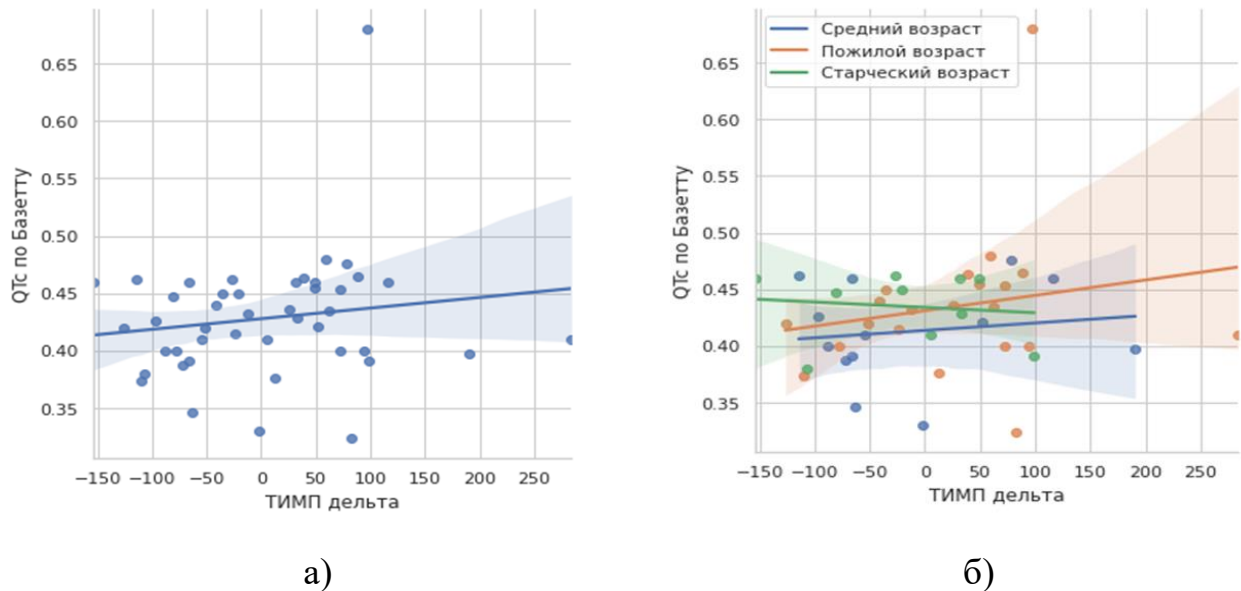


Рисунок 61 – Корреляция QTc с ТИМП дельта при развитии ОКСпСТ: а) – в общей возрастной группе ($r = 0,783$, $p = 0,002$); б) – в зависимости от возрастных групп ($r = 0,687$, $p = 0,025$)

Показатель QTc как предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов СтВ увеличивается при меньшей динамике концентрации ТИМП-1 от момента острого периода ОКСпСТ и через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. Это говорит том, что сохранение высоких концентраций ТИМП-1 как ингибитора функциональной активности ММП-9 может способствовать увеличению риска внезапной сердечной смерти у пациентов СтВ. Установлено, что чем выше показатель динамики уровня ТИМП-1 в течении 6 месяцев, тем ниже показатель отношения максимальной скорости быстрого наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения латеральной части митрального кольца (E/e') ($r = 0,699$, $p = 0,03$). Эта связь определялась у пациентов СрВ и ПожВ (Рисунок 62а), однако у пациентов СтВ наблюдалась обратная зависимость (Рисунок 62б) ($r = 0,781$, $p = 0,01$), что говорит о том, что у пациентов СтВ миокард более жесткий, нежели у пациентов более младших возрастных групп, у них прогрессирует диастолическая сердечная недостаточность, несмотря на высокие уровни ТИМП-1. На основании ROC-анализа для концентрации ММП-9 в острый период ОКСпСТ подобран порог разделения, увеличивающий риск снижения ФВЛЖ 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).

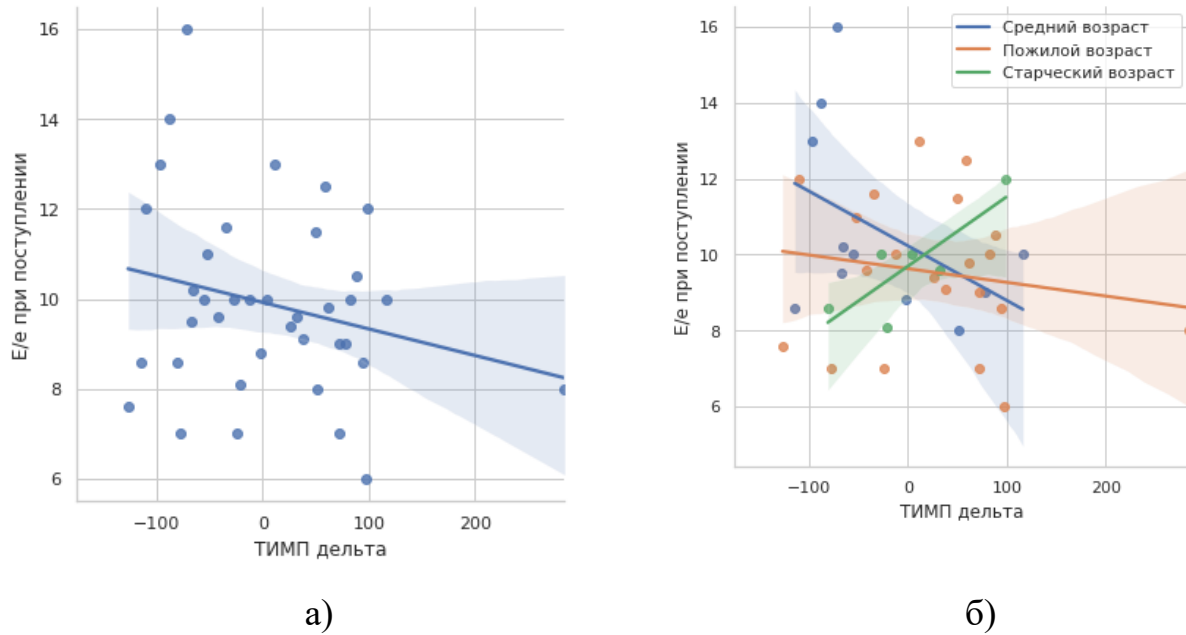


Рисунок 62 – Корреляция E/e' ТИМП дельта при развитии ОКСпСТ:

а) – в общей возрастной группе ($r = 0,699$, $p = 0,03$);

б) – в зависимости от возрастных групп ($r = -0,781$, $p = 0,01$)

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).

Таким образом, проанализировав корреляционные связи маркеров фиброза миокарда, в нашей работе мы установили ряд возрастных особенностей: высокая концентрация ММП-9 через 6 месяцев способствует увеличению жесткости миокарда левого желудочка у пациентов СтВ, ухудшению его наполнения в диастолу, что приводит к прогрессированию диастолической сердечной недостаточности, которая в дальнейшем принимает участие в снижении инотропной функции сердца и развитии смешанной систолической и диастолической сердечной недостаточности. У пациентов СтВ риск внезапной сердечной смерти сохраняется высоким при незначимом снижении уровня ТИМП-1 через 6 месяцев после перенесенной

реваскуляризации. Повышение концентрации ММП-9 более 180 нг/мл при остром периоде ОКСпСТ увеличивает риск снижения ФВ, а повышение концентрации ММП-9 более 190 нг/мл увеличивает риск формирования эксцентрической гипертрофии через 6 месяцев после реваскуляризации.

3.5 Оценка динамики функционального статуса и качества жизни за 6 месяцев у больных, перенесших ОКСпСТ, среднего, пожилого и старческого возраста

Оценка функционального статуса и качества в гериатрии является одним из самых важных методов обследования пациентов, входящим в понятие комплексной гериатрической оценки, которая включает в себя оценку физического, психоэмоционального статуса, функциональных возможностей. Грамотный подход к комплексной гериатрической оценке позволяет более широко судить о состоянии здоровья пациента и определять направления дальнейших медикаментозных и немедикаментозных подходов.

В нашей работе проведена оценка функционального статуса пациентов путем проведения теста толерантности к физическим нагрузкам (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов различного возраста через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ

Возраст	Метры/6 минут при выписке из стационара		Метры/6 минут через 6 месяцев после ОКСпСТ		НУНА при выписке	НУНА через 6 месяцев после ОКСпСТ	p
Средний	480 [460,0; 500,0]	87,2 % от нормы	563 [530,0; 590,0]	100 % от нормы	1,4	0,8	< 0,05
Пожилой	400 [380,0; 420,0]	72,7 % от нормы	449 [430,0; 490,0]	81,6 % от нормы	2,4	2,1	< 0,05
Старческий	220 [190,0; 250,0]	40 % от нормы	241 [150,0; 280,0]	43,2 % от нормы	3,7	3,4	< 0,05
Группа контроля	590 [560,0; 620,0]				0		

Таким образом, мы продемонстрировали возраст-зависимое снижение функционального статуса пациента через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации. Пациенты СрВ в среднем за 6 минут проходили 520 м, что соответствует I классу сердечной недостаточности по классификации NYHA, пациенты ПожВ – 420 м, а пациенты СтВ – 280 м, что соответствует II и III функциональному классу. Пациенты группы контроля в среднем проходили 590 м, что соответствует 0 классу сердечной недостаточности.

Как следует из таблицы 13, по мере увеличения возраста пациентов достоверно снижается толерантность к физическим нагрузкам, что проявляется в уменьшении пройденной дистанции во время теста 6-минутной ходьбы. Расстояние, пройденное пациентами СрВ, ниже нормальных значений на 12,8 %, пациентами ПожВ – на 27,3 %, а пациентами СтВ – на 60 %.

Через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ все группы пациентов показывают положительную динамику результатов теста с 6-минутной ходьбой ($p < 0,05$). Так, пациенты СрВ увеличили метраж на 17,3 %, при этом пройденное расстояние оказалось в районе нормальных значений, пациенты ПожВ показали прирост на 12,4 %, что оказалось ниже нормальных значений на 18,4 %; прирост пройденного расстояния у пациентов СтВ составил 9,5 % и оказался ниже нормальных значений на 56,8 % (Рисунок 63).

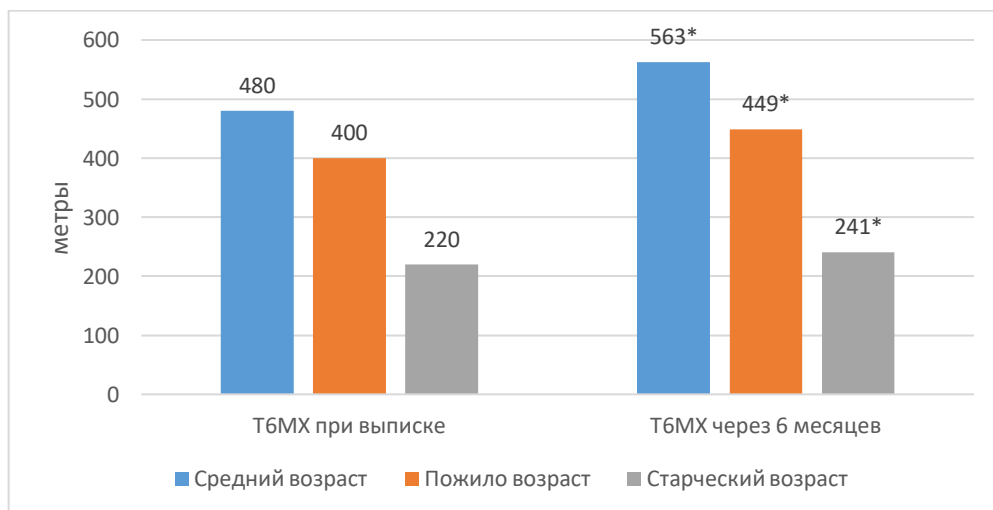


Рисунок 63 – Динамика прохождения теста с 6 минутной ходьбой за 6 месяцев после ОКСпСТ у пациентов различных возрастных групп в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,001$)

Как и ожидалось исходно, у пациентов СтВ самый метраж теста 6-минутной ходьбы. Через 6 месяцев пациенты независимо от возраста показывают прирост в пройденном метраже, однако у пациентов СтВ прирост оказывается наименьшим, что говорит об ограничении функционального резерва.

Оценка эмоционального фона является одним из важнейших аспектов в комплексной гериатрической оценке. ОКСпСТ значительно повышает уровень тревоги пациентов независимо от возраста. Оценив динамику уровня тревоги через отдаленный период, можно понять, насколько пациент адаптировался к новым условиям жизни. Так, в нашей работе уровень тревоги и депрессии был оценен по шкале самооценки депрессии Цунга.

Нами проводилось сравнение показателей, полученных во время выписки пациентов из стационара и спустя 6 месяцев (Рисунок 64).

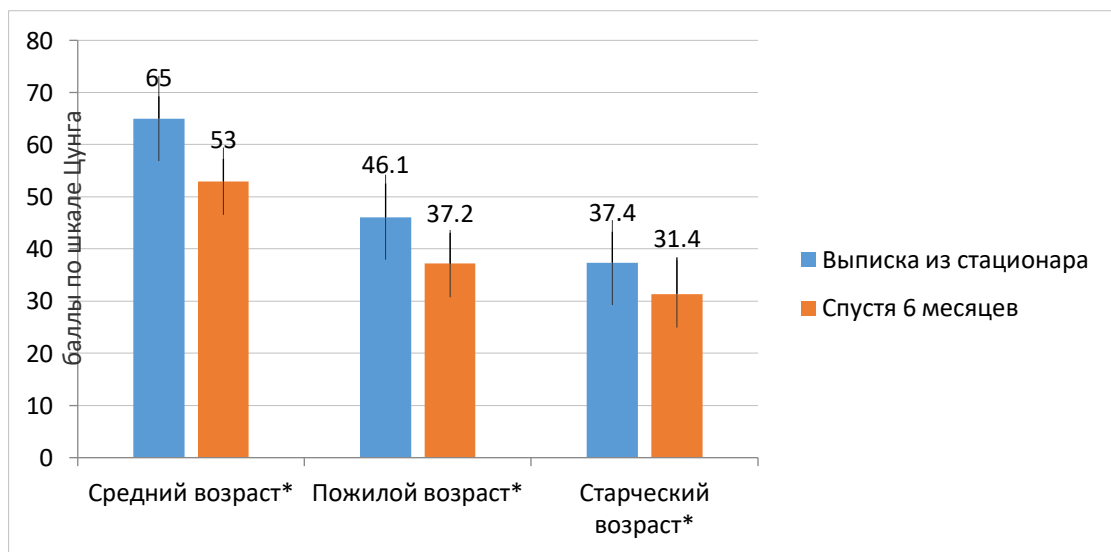


Рисунок 64 – Динамика уровня тревоги по шкале Цунга за 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах в сравнении с дебютом ОКСпСТ (* $p < 0,05$)

Изначально максимальный уровень тревоги наблюдается у больных СрВ (65 баллов), это на 41 % ($p < 0,001$) выше показателя пациентов ПожВ (46,1) и на 73,8 % ($p < 0,001$) выше показателя пациентов СтВ (37,4). Через 6 месяцев во всех категориях отмечено снижение уровня тревоги: у пациентов СрВ на 22,6 % ($p < 0,01$), пожилого – на 23,9 % ($p < 0,01$), старческого – на 19,1 % ($p < 0,01$).

Таким образом, через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ нами установлена достоверно положительная динамика снижения уровня тревоги и депрессии во всех возрастных группах. Проведен анализ качества жизни у пациентов различного возраста через полгода после дебюта ОКСпСТ с использованием Миннесотского опросника качества жизни больных ХСН — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Оценка качества жизни по анкете MLHFQ у больных ОКСпСТ через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации в зависимости от возраста

Параметр, ед. измерения	Контрольная группа, n = 30	Возраст		
		СрВ, n = 48	ПожВ, n = 44	СтВ, n = 40
Общий балл	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]
$p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$				
Эмоциональный 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]
$p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$				

Так, установлено, что пациенты, перенесшие ОКСпСТ, через 6 месяцев вне зависимости от возраста имели худший общий балл в сравнении с группой контроля, пациенты СтВ имели худший суммарный балл (90,5), который превышал показатели группы контроля на 100,6 %, показатели пациентов ПожВ (76,8) превышали показатели в группе контроля на 74,2 %, пациентов СрВ (67,9) – на 50,5 % (Рисунок 65).

По шкале физической и эмоциональной оценки пациенты СтВ имеют наивысший балл (согласно шкале MLHFQ, чем выше балл, тем хуже физическое и эмоциональное состояние пациента). Так, по шкале физической оценки показатели пациентов СтВ (33,0) превышают показатели контрольной группы на 194,64 %, в то время как показатели пациентов ПожВ (25,8) – на 130,3 %, среднего возраста (20,2) – на 80,3 %. По шкале эмоциональной оценки показатели пациентов СтВ

(22,8) превышали показатели группы контроля на 88,4 %, ПожВ (18,7) – на 54,5 %, СрВ (14,2) – на 17,3 %.

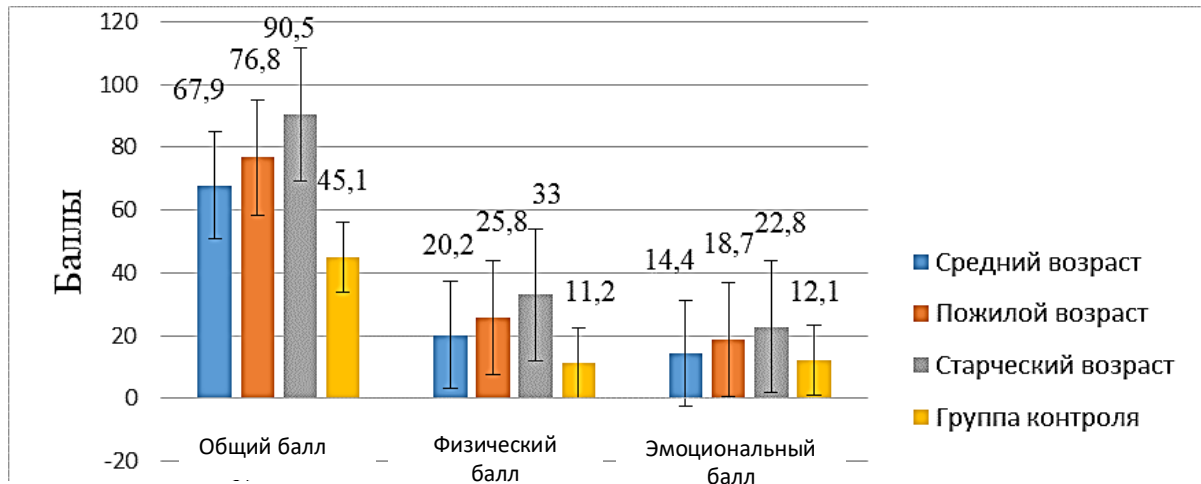


Рисунок 65 – Оценка качества жизни по анкете MLHFQ через 6 месяцев после ОКСпСТ в различных возрастных группах

Таким образом, проанализировав результаты оценки качества жизни пациентов, мы установили, что для всех больных ОКСпСТ независимо от возраста через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации характерно повышение толерантности к физической нагрузке при прохождении теста с 6-минутной ходьбой, при этом минимальный прирост показывают пациенты старческого возраста. При развитии ОКСпСТ максимальный уровень тревоги характерен для пациентов среднего возраста, минимальный – для пациентов старческого возраста, через 6 месяцев происходит снижение уровня тревоги во всех возрастных группах. Значения по шкалам эмоциональной и физической оценки по опроснику качества жизни больных ХСН — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) показали прямую зависимость с возрастом пациентов – наихудшие значения определены у пациентов старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца и, в частности, такое ее проявление, как ОКСпСТ сохраняют свою актуальность, несмотря на достижения современной науки. Острый инфаркт миокарда и, как следствие, постинфарктный кардиосклероз являются основными причинами развития хронической сердечной недостаточности в популяции. Процессы ремоделирования миокарда после перенесенного ОКСпСТ остаются недостаточно изученными как в популяции в целом, так и у больных ПожВ и СтВ. Доказано повышение концентрации маркеров фиброза миокарда, а именно ММП-9 и ТИМП-1 в острый период ОКСпСТ, однако остаются неизученными вопросы длительного воздействия маркеров фиброза на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка. При существующей тенденции к росту продолжительности жизни, а также направленности большинства исследований на группу пациентов СрВ и ПожВ, остаются недостаточно изученными клинико-anamнестические, лабораторно-инструментальные, структурно-функциональные особенности в момент дебюта ОКСпСТ у пациентов СтВ, а также динамика данных показателей в отдаленный период (в течение 6 месяцев). Цель нашего исследования состояла в проведении оценки связи маркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1) со структурно-функциональным ремоделированием миокарда ЛЖ на примере ОКСпСТ после реваскуляризации у больных ПожВ и СтВ.

Нами проведено проспективное открытое контролируемое исследование, которое состояло из двух этапов. На первом этапе осуществлялись сбор и оценка данных в острый период ОКСпСТ. Исследование проводилось с изучением клинико-anamнестических данных (факторов риска, сопутствующих заболеваний и гемодинамических показателей), лабораторно-инструментальных исследований: электрокардиограммы, коронароангиографии, общего анализа крови, биохимического анализа крови, иммуноферментного анализа, структурно-функциональных показателей сердца (ЭхоКГ). Оценка качества жизни проводилась при помощи теста 6-минутной ходьбы и шкалы Цунга, опросника качества жизни

MLHFQ. На втором этапе сбор и оценка данных осуществлялась через 6 месяцев после успешно перенесенной реваскуляризации миокарда методом ЧКВ.

Общую выборку больных составили 132 человека, пациенты были поделены на 3 группы в зависимости от возрастного критерия: 48 пациентов среднего возраста, 44 пациента пожилого возраста и 40 пациентов старческого возраста. Все пациенты обследованы на двух этапах. Всем пациентам проведено: электрокардиография, ЭхоКГ, коронароангиография, забор крови для определения уровня концентрации ММП-9, ТИМП-1. Определение функционального статуса пациентов проводилось при помощи теста 6-минутной ходьбы, по шкале самооценки тревоги и депрессии Цунга, а также с использованием Миннесотского опросника качества жизни больных ХСН.

В результате исследования установлено, что в острый период ОКСпСТ пациенты СтВ реже страдают сахарным диабетом, однако частота многососудистого поражения коронарного русла и, как следствие, постинфарктного кардиосклероза увеличивается пропорционально возрасту пациента. Вероятно, низкая встречаемость сахарного диабета в старческом возрасте обусловлена тем, что пациенты с этим заболеванием не доживают до СтВ. Высокая частота многососудистого поражения коронарного русла у пациентов пожилого и СтВ обусловлена тем, что атеросклероз является постоянно прогрессирующим заболеванием и увеличивается пропорционально возрасту пациентов. Более молодые пациенты курят чаще, чем пациенты ПожВ и СтВ, что объясняет ранний дебют инфаркта миокарда, это подтверждается данными мировой литературы, свидетельствующими о том, что риск развития инфаркта, увеличивается на 5 % с каждым прошедшим годом курения [61].

В нашей работе не определены значимые различия в значениях систолического АД и частоты сердечных сокращений между пациентами с ОКСпСТ, что, вероятно, связано со схожими симпатомиметическими влияниями во всех возрастных группах, однако у пациентов СтВ уровень диастолического АД оказался значимо ниже, чем в более молодых возрастных группах, что свидетельствует о сниженном коронарном кровотоке в диастолу сердца.

Определен одинаковый воспалительный ответ независимо от возраста пациентов, во всех группах пациентов определялось одинаковое повышение лейкоцитов и крови, что, вероятно, связано со схожей симпатомиметической активностью. Повышение глюкозы крови характеризовалось прямой связью с повышением возраста пациента. С возрастом происходит нарушение чувствительности мембран клеток к глюкозе, что в совокупности с повышением последней вследствие адренергических влияний во время развития острой ишемии миокарда приводит к повышению уровня глюкозы крови у пациентов ПожВ и СтВ [110]. У пациентов СтВ уровень повышения кардиоспецифических ферментов (кратинфосфокиназа и МВ фракция) оказался значимо ниже, чем у пациентов СрВ и ПожВ. Этот факт, по нашему мнению, обусловлен меньшим очагом некроза миокарда, вероятно, вследствие распространённого интрамиокардиального фиброза и более развитой сетью коллатерального кровоснабжения. Данный факт подтверждается более широким комплексом QRS электрокардиограммы у пациентов СтВ как маркера интракардиального фиброза [50].

Установлено, что пациенты СтВ имеют худшую почечную функцию – более высокий уровень креатинина в крови говорит о снижении почечного кровотока у пациентов данной группы. Дисфункцию почек важно оценивать с прогностической целью, повышение креатинина крови в острую фазу инфаркта миокарда коррелирует с высокими показателями смертности от любых причин в течении одного года [133]. В это же время у пациентов СтВ показатели липидограммы имеют лучшие значения, чем у пациентов СрВ, что вероятно обуславливает более ранний дебют ОКСпСТ у пациентов СрВ.

Определено, что пациенты СтВ имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти – на это указывает удлиненный интервал QTc – и нуждаются в более грамотном подборе антиаритмической терапии. Симпатическая активация в следствии развития острого инфаркта миокарда увеличивает продолжительность реполяризации желудочков сердца, что в итоге приводит к удлинению интервала QT [57]. Возраст пациента старше 65 лет и интервал QT длинее 450 мс являются

независимыми предикторами смерти от сердечно-сосудистой патологии после выписки из стационара [185].

Доказано, что пациенты СтВ во время дебюта ОКСпСТ имели большую полость левого желудочка и меньшую массу миокарда левого желудочка, чем группа контроля и пациенты среднего и ПожВ. Эти факты обусловлены возрастной инволюцией миокарда и замещением последнего склеротической тканью, компенсаторной дилатацией. В момент дебюта ОКСпСТ не наблюдалось достоверной разницы между показателями систолической функции миокарда у пациентов старческого, среднего и пожилого возраста, независимо от возраста ФВ ЛЖ была снижена в сравнении с группой контроля. Низкая ФВ во время дебюта ОКСпСТ ухудшает прогноз по сердечной недостаточности в дальнейшем во всех возрастных группах, а максимально – у пациентов ПожВ и СтВ [150]. Показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов СтВ имели худшие значения, что связано с жесткостью последнего и нарушением процессов расслабления.

Доказано увеличение концентрации ММП-9 в зависимости от возраста пациентов при значимом превышении у пациентов СтВ, однако не доказано значимых различий в показателях концентрации ТИМП-1 между возрастными группами. Этот факт объясняет более значимое влияние ММП-9 на процессы ремоделирования миокарда у пациентов СтВ, чем у пациентов СрВ и ПожВ. Повышение уровня ММП-9 представляет собой прогностически неблагоприятный факт. Все пациентов независимо от возраста в отдаленный период (год и более), у которых исходно наблюдался высокий уровень ММП-9, характеризовались повышенным риском летального исхода. Эта зависимость растет пропорционально сроку, прошедшему от инфаркта миокарда. И, напротив, пациенты с низким уровнем ММП-9 во время развития ОКСпСТ характеризовались низким риском летального исхода в отдаленном периоде после инфаркта миокарда [193]. Доказано, что в момент дебюта ОКСпСТ преобладающим типом ремоделирования во всех возрастных группах является концентрическая гипертрофия, при этом такой тип ремоделирования, как эксцентрическая гипертрофия уваливается

пропорционально возрасту пациентов. Это говорит о том, что пациенты ПожВ и СтВ исходно имеют неблагоприятные адаптивные возможности к последующим структурно-функциональным изменениям.

Несмотря на то, что разница в клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных и структурно-функциональных особенностях является важным показателем в понимании процессов ремоделирования миокарда левого желудочка, оценка динамики этих показателей все же более информативна.

В нашей работе установлено, что через полгода после перенесённого ОКСпST независимо от возраста происходит достижение целевых цифр АД, что, вероятно, обусловлено грамотно подобранной антигипертензивной терапией. Однако пациенты СтВ, в отличие от пациентов СрВ и ПожВ, характеризуются ростом частоты сердечных сокращений, что связано с временной компенсацией минутного объема кровообращения вследствие сниженной ФВ у пациентов данной группы. Также пациенты СтВ отличаются низким диастолическим давлением, что характеризует сниженный коронарный кровоток. У пациентов СтВ уставлено сохранения широкого комплекса QRS электрокардиограммы как показателя нарушения внутрижелудочковой проводимости, в то время как у пациентов ПожВ отмечается уменьшение ширины комплекса QRS, что связано с большим, чем у пациентов СтВ, функциональном резервом миокарда. Однако уменьшение комплекса QRS электрокардиограммы не говорит о полном восстановлении миокардиальной ткани. Так, промежуточное удлинение QRS характеризуется увеличенными полостями и ухудшенной сократимостью левого желудочка по сравнению с нормальным комплексом QRS [115].

Независимо от возраста установлено снижение функции почек [40], однако пациенты СтВ характеризуются наивысшими показателями креатинина через 6 месяцев после перенесенного ОКСпST, что связано с исходно худшей почечной функцией [133]. Пациенты ПожВ и СтВ с небольшим увеличением креатинина крови характеризуются повышенным риском смерти независимо от других причин [154]. Во всех возрастных группах отмечено снижение липопротеинов низкой плотности, однако наименьшее снижение показывают пациенты СтВ, что, вероятно,

связано с назначением более низкой дозировки гиполипидемических препаратов, что может быть продиктовано опасением вызвать осложнения лечения [25].

Во всех возрастных группах отмечен рост полостей левого желудочка, однако у пациентов СтВ, в отличие от пациентов СрВ и ПожВ, не отмечен рост массы миокарда левого желудочка, что снижает компенсаторные возможности последнего. В итоге это проявляется отсутствием роста ФВ ЛЖ у пациентов СтВ. Значения ФВ у них остаются на показателях пограничной ФВ (40–49 %), в отличие от пациентов СрВ и ПожВ, у которых ФВ вырастает до сохранных значений (50–60 %).

В настоящее время нет общепринятых подходов к лечению сердечной недостаточности с пограничной фракцией выброса, поэтому показатели ФВ у пациентов СтВ представляют особый интерес. Установлено ухудшение диастолической функции миокарда левого желудочка у пациентов СтВ, у них снижается вклад предсердий в общую сократимость левого желудочка вследствие жесткости последнего, что также важно учитывать в оценке сердечной недостаточности у пациентов СтВ.

Доказано сохранение высоких цифр ММП-9 у пациентов СтВ через 6 месяцев после перенесённого ОКСпСТ, при этом отсутствует динамика концентрации ТИМП-1 у всех возрастных групп. Высокая концентрация ММП-9 у пациентов СтВ связана с процессами ремоделирования миокарда левого желудочка и может быть оценена как предиктор прогрессирования систолической и диастолической сердечной недостаточности. При этом ММП-9 характеризуется снижением до нормальных значений в группе пациентов среднего и ПожВ, что соответствует данным литературы [121].

Выявлено, что через 6 месяцев у всех пациентов независимо от возраста меняются типы ремоделирования миокарда левого желудочка. У всех пациентов наблюдается сдвиги в отрицательную сторону, рост типа ремоделирования «эксцентрическая гипертрофия», ухудшение типа ремоделирования сердца характеризуется возраст-зависимостью, показатели пациентов СтВ в 2 раза превышали показатели пациентов ПожВ и почти в 4 раза – пациентов СрВ. Изменение типа ремоделирования у пациентов СтВ объясняет ухудшение

систолической и диастолической функции. Сниженный функциональный резерв миокарда пациентов СтВ препятствует оставшемуся живому миокарду взять на себя функции погибшего, как следствие происходит уменьшение массы миокарда левого желудочка, что приводит к истончению миокарда, снижению ударного объема левого желудочка и снижению систолической функции.

Определена зависимость высокой концентрации ММП-9 со степенью поражения коронарного русла: при более выраженном атеросклерозе коронарных артерий активность ММП-9 увеличивается, что вероятно связано с более выраженной ишемией миокарда. Высокие концентрации ММП-9 коррелировали с прогрессирующим расширением полости левого желудочка и с ухудшением диастолической функции миокарда пациентов СтВ, при этом отсутствовало достоверное влияние ММП-9 на диастолическую функцию пациентов СрВ и ПожВ. Установлено, что высокие значения ТИМП-1 коррелировали с более стабильными показателями гемодинамики во всех возрастных группах. Доказано, что при высоких концентрациях ТИМП-1 не встречался такой патологический тип ремоделирования миокарда левого желудочка, как эксцентрическая гипертрофия, что говорит о положительном влиянии ТИМП-1 на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка. Однако высокая разница в концентрации ТИМП-1 от момента острого периода ОКСпСТ и через 6 месяцев способствовала удлинению интервала QTc как предиктора внезапной сердечной смерти и ухудшению диастолической функции миокарда левого желудочка пациентов СтВ. Таким образом, для пациентов СтВ более благоприятны значения плато ТИМП-1.

При помощи регрессионного анализа определено, что концентрация ММП-9 более 180 нг/л при остром периоде ОКСпСТ вне зависимости от возраста пациента увеличивает риски развития эксцентрической гипертрофии, а концентрация ММП-9 более 190 нг/мл увеличивает риск снижения ФВ через 6 месяцев после реваскуляризации. Данный факт может помочь определить пациентов с исходно высоким риском прогрессирования ХСН с целью разработок возможностей замедления прогрессии сердечной недостаточности.

Анализ функционального и эмоционального статуса представляет собой важнейший метод комплексной гериатрической оценки. В нашей работе установлено, что исходно во время развития ОКСпСТ пациенты СтВ характеризуются наихудшим функциональным статусом при наименьшем уровне тревоги в сравнении с пациентами СрВ и ПожВ. Низкий функциональный статус объясняется проявлениями старческой астении, а меньший уровень тревоги, вероятно, связан с более спокойным восприятием собственного заболевания пациентами данной группы, чем пациентами более младшего возраста. Через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ во всех возрастных группах мы отмечаем рост функциональности и снижение тревоги, что вероятно взаимосвязано. При увеличении временного промежутка, прошедшего от начала ОКСпСТ, все пациенты независимо от возраста показывают улучшение как в физическом, так и психическом статусах [3, 29]. При этом у пациентов СтВ остается самый низкий функциональный статус [73], при этом в сравнении с пациентами более молодого возраста они показывают наихудший прирост дистанции во время прохождения теста 6-минутной ходьбы через 6 месяцев после ОКСпСТ [181]. Этот факт говорит об отсутствии значимых резервов улучшения качества жизни у пациентов СтВ [52, 56] и необходимости индивидуального подхода к составлению реабилитационного плана для пациентов старшего возраста [20, 28].

Таким образом, в нашем исследовании доказаны значимые клиничко-анамнестические, лабораторно-инструментальные, структурные и функциональные особенности миокарда левого желудочка, различия влияния концентраций ММП-9, ТИМП-1, а также выявлены особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов СтВ в сравнении с пациентами СрВ и ПожВ в острый период ОКСпСТ и через 6 месяцев.

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 %); ухудшения 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 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 > 190нг/мл) миокарда ЛЖ и снижения ФВ (ММП-9 > 180нг/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 этапах, так и поздних этапах ремоделирования миокарда ЛЖ, а также поиски их фармакологической коррекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
ВМ	– внеклеточный матрикс
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКДО	– индексированный конечно диастолический объем
ИКСО	– индексированный конечно систолический объем
ИММ	– индекс массы миокарда
ИФА	– иммуноферментный анализ
КАГ	– коронароангиография
КДР	– Конечно-диастолический размер
КФК	– креатинкиназа
ЛЖ	– левый желудочек
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ММП	– матриксные металлопротеиназы
ОАК	– общий анализ крови
ОКСпST	– острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОТС	– относительная толщина стенки
ОШ	– отношение шансов
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СДЛА	– систолическое давление легочной артерии
СрВ	– средний возраст
СтВ	– старший возраст
ПожВ	– пожилой возраст
ТИМП	– тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян, В.Ю. Сравнительная эффективность разных методов реперфузии у больных старческого возраста при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST : авт. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Аветисян Виктория Юрьевна. – Томск, 2017. – 22 с.
2. Агабабян, И.Р. Оценка состояния больных, перенесших инфаркт миокарда, осложненный хронической сердечной недостаточностью на фоне приема кардиопротекторов / И.Р. Агабабян, Ш.Ш. Садыкова, А.А. Рузиева // Достижения науки и образования. – 2020. – № 2 (56). – С. 75–77.
3. Амбулаторный этап реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда / В.В. Бурашникова, Н.Н. Кобидзе, Ю.В. Кислякова, А.А. Максимова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 8. – С. 322.
4. Бабушкина, Г.В. Прогностические маркеры тяжести постинфарктного течения у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда / Г.В. Бабушкина, С.В. Пермякова, А.М. Губаева // Медицинский алфавит. – 2020. – № 21. – С. 76–80.
5. Базылев, В.В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда / В.В. Базылев, Т.В. Канаева // CardioСоматика. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 22–28.
6. Беллил, С. Сравнительная оценка частоты сердечно-сосудистых событий у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда в пожилом и старческом возрасте в течение 12 месяцев наблюдения / С. Беллил // Одышка и ассоциированные синдромы. Межрегиональный сборник научных трудов ; под ред. В.Н. Абросимова. – Рязань, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2014. – С. 83–86.
7. Беллил, С. Факторы риска у больных пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / С. Беллил // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – С. 35.

8. Белов, Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 469–472.

9. Бернштейн, Л.Л. Ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда: варианты и прогноз : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.06 / Бернштейн Леонид Львович. – Санкт-Петербург, 2008. – 265 с.

10. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение / Н.А. Мусихина, Т.И. Петелина, А.И. Костоусова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 11–16.

11. Взаимосвязь срочности проведения чрескожного коронарного вмешательства с типом раннего ремоделирования левого желудочка при остром инфаркте миокарда / В.И. Рындин, А.Б. Дамдинова, П.В. Сивова, Б.Б. Гармаев // Медицина завтрашнего дня. Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых : сборник научных трудов. – Чита, Читинская государственная медицинская академия, 2019. – С. 21.

12. Взаимосвязь электрической нестабильности миокарда и постинфарктного ремоделирования у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Э. Олейников, Ю.А. Барменкова, Е.В. Душина, А.В. Голубева // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 10. – С. 14–25.

13. Виджаятунга Араччиге Ниланта Нуван Кумара. Сравнительная оценка эффективности ремоделирования миокарда после реваскуляризации у пациентов с ишемической болезнью сердца : авт. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Виджаятунга Араччиге Ниланта Нуван Кумара. – Ростов-на-Дону, 2004. – 21 с.

14. Власенко, О.А. Структурно-функциональные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у больных инфарктом миокарда на санаторном этапе реабилитации / О.А. Власенко // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина. – 2004. – № 9 (639). – С. 46–52.

15. Влияние жизнеспособного миокарда на показатели ремоделирования левого желудочка после острого инфаркта миокарда / Х. Маматкулов, А.Л. Аляви, М.Л. Кенжаев [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – № 25. – С. 26–32.

16. Влияние методов фармакотерапии на ремоделировании миокарда левого желудочка сердца у больных острым инфарктом миокарда после перенесенной реперфузии в профилактике формирования ХСН / Л.В. Шеховцова О.А. Осипова, А.И. Головин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 4. – С. 519–527.

17. Влияние операционного стресса на прогрессирование когнитивной дисфункции у пациентов среднего и пожилого возраста с ИБС и клапанной дисфункцией / М.В. Оробцова, С.Г. Горелик, И.Х. Муталиев [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 79–84.

18. Влияние поздней реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / А.А. Фролов, К.В. Кузьмичев, И.Г. Починка [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. – С. 54–59.

19. Влияние постинфарктного ремоделирования потенциально жизнеспособного миокарда на процессы ремоделирования левого желудочка / А.В. Семенов, М.Ю. Голубев, К.К. Холматова, И.А. Семенова // Кардиология 2005. Материалы VII Российского научного форума (Москва, 25–28 января 2005 года). – М., МЕДИ Экспо, 2005. – С. 135.

20. Влияние распространенности и локализации фрагментации QRS-комплекса на течение ИБС у лиц, перенесших инфаркт миокарда / Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, А.В. Бабаев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3 (378). – С. 53.

21. Вышлов, Е.В. Коронарная реперфузия у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом ST / Вышлов Е.В. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 64–69.

22. Гинзбург, М.Л. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения больных острым инфарктом миокарда в рамках регистра : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Гинзбург Моисей Львович. – М., 2016. – 211 с.

23. Глезер, М. Г. Современная концепция патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Подходы к медикаментозной терапии / М.Г. Глезер, Е.И. Асташкин // Клиническая геронтология. – 2000. – № 1(2). – С. 33–43.

24. Годунко, Е.С. Влияние способов реваскуляризации у больных инфарктом миокарда на частоту сердечно-сосудистых осложнений и ремоделирование левого желудочка : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Годунко Елена Сергеевна. – Ростов-на-Дону, 2014. – 176 с.

25. Гокоева, Е.Р. Течение атеросклероза у больных перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST / Е.Р. Гокоева, И.К. Фулиди // Colloquium-journal. – 2019. – № 27-3 (51). – С. 17–18.

26. Гурьянова, Л.С. Распространенность факторов риска и особенности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц старческого возраста / Л.С. Гурьянова, А.А. Иванова // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 1. – С. 86–89.

27. Захарова, А.И. Эхокардиография в диагностике ишемической болезни сердца / А.И. Захарова, В.С. Никифоров, А.Е. Филиппов. – Санкт-Петербург, 2008. – 32 с.

28. Значимость кардиореабилитации в сочетании с психокоррекцией для пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Р.Ш. Житкова, Д.Р. Халиуллина, Л.А. Ахметшина, Р.Р. Шарипова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 47–51.

29. Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном и амбулаторном этапах / И.Н. Заковряшина, В.А. Суроедов, Л.А. Хаишева [и др.] // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12. № 3. – С. 124–131.

30. Ингибиторы цинк-зависимых металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) в ряду бензоиламино(фенилсульфонил)-замещенных циклических аминокислот как

потенциальные лекарственные средства, препятствующие постинфарктному ремоделированию левого желудочка сердца : Пат. RU 2646752 С2 / С.Б. Середенин, Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский Лихошерстов А.М., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Гудашева Т.А., Григоркевич О.С., Ионова Е.О., Дурнев А.Д., Жердев В.П. ; Заявка № 2016106615 от 25.02.2016 ; опубл. 07.03.2018.

31. Инфаркт миокарда в пожилом и старческом возрасте. Особенности клинического течения и диагностики / У.Б. Самиев, С.Х. Ярмухамедова, Х.Х. Гаффоров [и др.] // Достижения науки и образования. – 2019. – № 12 (53). – С. 103–106.

32. Инфаркт миокарда различной локализации с точки зрения биомеханики сердца / А.В. Голубева, Н.А. Терина, В.А. Галимская, В.Э. Олейников // Вестник Пензенского государственного университета. – 2020. – № 2 (30). – С. 100–106.

33. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда: от патогенеза к молекулярным маркерам диагностики / В.А. Бунин, Н.С. Линькова, Е.О. Кожевникова [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 1. – С. 33–45.

34. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения : монография / Ю.И. Бузиашвили., И.В. Ключников., А.М. Мелконян [и др.]; под ред. Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, И.В. Ключников. – М. : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 152 с.

35. 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 ST / М.А. Керчева, Т.Р. Рябова, А.М. Гусакова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 31–35.

36. Кирищева, Е.К. Ремоделирование сердца при ишемической болезни сердца / Е.К. Кирищева // Медико-физиологические проблемы экологии человека.

Материалы IV Всероссийской конференции с международным участием (Ульяновск, 26–30 сентября 2011 года). – Ульяновск, Ульяновский государственный университет, 2011. – С. 112–113.

37. Киселев, С.М. Гендерные особенности и прогностическое значение системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных острым Q-инфарктом миокарда левого желудочка / С.М. Киселев // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 1 (88). – С. 9–13.

38. Клиническая значимость и динамика биомаркеров ремоделирования миокарда у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохраненной функцией левого желудочка / Т.Б. Печерина, Н.В. Федорова, А.И. Герман [и др.] // Атеросклероз. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 5–15.

39. Кочергина, А.М. Эффективность и безопасность инвазивной стратегии ведения пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : авт. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Кочергина Анастасия Михайловна. – Барнаул, 2016. – 22 с.

40. Кошелева, Н.А. Острый инфаркт миокарда и острое повреждение почек / Н.А. Кошелева, Е.В. Волошинова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 51.

41. Кудаев, Д.М. Клиническая характеристика клинико-инструментального исследования пациентов, перенесших инфаркт миокарда и состоящих на диспансерном учете / Д.М. Кудаев // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 10. – С. 151–154.

42. Кукеев, Н.А., Острый инфаркт миокарда: факторы риска и возрастнополовой состав пациентов / Н.А. Кукеев, Э.А. Шахраманян // Интернаука. – 2019. – № 28 (110). – С. 27–28.

43. Литвинова, И.А. Клинико-функциональные особенности течения инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста : авт. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.06 / Литвинова Ирина Александровна. – Смоленск, 2004. – 24 с.

44. Ложкина, Н.Г. Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда / Н.Г. Ложкина, И. Мукарамов // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 62–69.
45. Матриксные металлопротеиназы-1, -8, -9 и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС до и после реваскуляризации миокарда / Е.В. Шкорик, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61, № 2. – С. 37–45.
46. Морозова, А.М. Предикторы неблагоприятного ремоделирования миокарда у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : авт. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Морозова Анна Михайловна. – Санкт-Петербург, 2013. – 22 с.
47. Неустроева, В.Н. Фактическое питание у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Неустроева Варвара Николаевна. – Красноярск, 2014. – 129 с.
48. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
49. О механизме ремоделирования миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда / С.А. Крыжановский, Е.О. Ионова, В.Н. Столярук [и др.] // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 31–38.
50. Олимов, Н.Х. Жизнеопасные аритмии риск развития повторного инфаркта миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом с безболевым ишемией миокарда / Олимов Н.Х., Элтаназаров М.Д., Джураев Ш.М., Собирова М.М. // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 3 (326). – С. 38–42.
51. Ордомская, Ю.В. Ремоделирование миокарда у больных после инфаркта миокарда / Ю.В. Ордомская // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2008. – № 2-2 (21). – С. 100–101
52. Ортикбоев Ж.О. Эффективность проведения реабилитационных мероприятий с включением физической реабилитации у пациентов, перенесших

инфаркт миокарда / Ж.О. Ортикбоев, Х.Ш. Газиева, Ш.О. Ортикбоева // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 59.

53. Осипова, О.А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О.А. Осипова, К.Г. Плаксина, А.А. Комисов, О.А. Годлевская // Научные Ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32, № 22 (219). – С. 18–25.

54. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца / О.А. Осипова, Г.Д. Петрова Л.В. Шеховцова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 29, № 4 (201). – С. 11–15

55. Особенности и результаты стационарного этапа лечения острого инфаркта миокарда у лиц старческого возраста / Т.В. Колесникова, Е.В. Харилова, С.В. Попов [и др.] // Современные направления развития регионального здравоохранения. Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию Омской областной клинической больницы (Омск, 09 апреля 2020 года). – Омск, Омская государственная медицинская академия, 2020. – С. 105–107.

56. Особенности ремоделирования миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда / С.А. Крыжановский, Е.О. Ионова, В.Н. Столярук [и др.] // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 6. – С. 43.

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

58. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, влияние лекарственной терапии [Электронный ресурс] / Т.Н. Оюнарова, В.А. Марков, Г.Э. Черногорюк [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8538> (дата обращения: 21.07.2021).

59. Оценка когнитивной функции и качества жизни пожилых людей, связанного со здоровьем, под влиянием аэробных и анаэробных тренировок / А.Н. Ильницкий, К.О. Ивко, П.А. Фадеева, А.Н. Полторацкий // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 16–26.

60. Оценка сывороточного уровня ММП-9, ТИМП-1 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 у пациентов, подвергшихся стентированию коронарных артерий / Е.В. Маркелова, А.А. Семенихин, Н.И. Грачев, Е.В. Попова // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19), № 4. – С. 462–465.

61. Первова, Н.Г. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста. Место тромболитической терапии в комплексе лечения : Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Первова Наталия Геннадьевна. – Новосибирск, 2007. – 153 с.

62. Пермякова, С.В. Структурно-функциональные изменения миокарда и сонных артерий у пациентов трудоспособного возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Пермякова Светлана Владимировна. – Уфа, 2020. – 159 с.

63. Печерина, Т.Б. Матриксные металлопротеиназы. Клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда / Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 84–94.

64. Печерина, Т.Б. Роль матриксных металлопротеиназ в прогрессировании коронарного атеросклероза в течение года у больных после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Т.Б. Печерина, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике : сборник тезисов VII Всероссийского форума. Министерство здравоохранения Российской Федерации (Москва, 26–27 ноября 2014 года). – М., ООО "ИнтерМедсервис", 2014. – С. 27–28.

65. Печерина, Т.Б. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Т.Б. Печерина, О.В. Груздева,

О.Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 28–41.

66. Повторный инфаркт миокарда с ранее перенесенным инсультом – предиктор высокого риска смерти / Х.Г. Алиджанова, Л.Г. Тюрина, Д.А. Чепкий [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № S3. – С. 10.

67. Постинфарктное ремоделирование миокарда и исходы в течение первого года / Х.М. Турсунов, Д.А. Алимов, Р.А. Рахимова [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 27–31.

68. Пракопчик, И.В. Значение ремоделирования миокарда и показателей нагрузочных проб в оценке течения и выборе лечения больных инфарктом миокарда : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Пракопчик Иван Валерьевич. – Смоленск, 2010. – 129 с.

69. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Д.Ю. Седых, А.Н. Казанцев, Р.С. Тарасов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 36–44.

70. Прибылова, Н.Н. Нейрогуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом / Н.Н. Прибылова, О.А. Осипова // Журнал сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 4 (54). – С. 196–198.

71. Применение первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST старческого возраста / Р.И. Стрюк, Г.Г. Газарян, Л.Г. Тюрина, А.А. Голикова // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 11-12. – С. 25–29.

72. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда / К.В. Труфанов, Д.Р. Ракита, В.М. Вулех [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 87–91.

73. Пузин, С.Н. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях / С.Н. Пузин, А.Н. Гращенкова, О.Т. Богова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 2. – С. 52–53.

74. Пуятягина, А.Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) / А.Н. Пуятягина, Л.Б. Ким // Журнал медикобиологических исследований. – 2016. – № 4. – С. 54–66.

75. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечнососудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, Е.Н. Березикова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 38–47.

76. Рафеенкова, В.С. Роль раннего ремоделирования сердца и эндотелиальной дисфункции в течении инфаркта миокарда : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Рафеенкова Виктория Сергеевна. – Смоленск, 2005. – 141 с.

77. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т.Б. Печерина, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 18–24.

78. Роль миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда / А.С. Воробьев, Л.В. Коваленко, К.Ю. Николаев [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 1 (43). – С. 66–74.

79. Роль системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда / А.С. Воробьев, В.Е. Секисова, К.Ю. Николаев [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции (Сургут, 27 октября 2020 года). – Сургут, Сургутский государственный университет, 2020. – С. 121–130.

80. Рыжова, Т.А. Особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Рыжова Татьяна Анатольевна. – Кемерово, 2013. – 116 с.

81. Самура, Т.О. Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресуциркулюючого стромелізіну-1, матриксної металопротеїнази-9 та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду – у пацієнтів з гостим q-інфарктом міокарда. Результати когортного дослідження / Т.О. Самура // Патологія. – 2012. – № 1 (24). – С. 067–073.

82. Сичинава, Д.П. Амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда: оценка влияния артериальной гипертензии на отдаленные исходы болезни / Д.П. Сичинава, Е.П. Калайджян, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 706–712.

83. Смыслжизненные ориентации у больных, перенесших инфаркт миокарда / Э.Р. Габбасова, Г.И. Дереча, Д.С. Киреева, А.В. Габбасова // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. 7, № 3 (27). – С. 15–17.

84. Современные методы оценки электрофизиологического ремоделирования сердца при артериальной гипертензии / И.А. Снегурская, Д.К. Милославский, В.В. Божко, М.Ю. Пенькова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т. 16, № 4-1 (56). – С. 341–346.

85. Способ прогнозирования постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда : RU 2464936 С1. А61В 10/00. G01N 33/48 / Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова, Л.Б. Гайковая [и др.] ; Заявка № 2011128631/14 от 11.07.2011. ; опубл. 27.10.2012.

86. Стародубов, О.Д. Эффективность и безопасность эндоваскулярной реваскуляризации у больных хронической сердечной недостаточностью, имеющих гемодинамически значимый стеноз с сопутствующей эктазией коронарной артерии / О.Д. Стародубов, О.А. Ефремова; под ред. В.Ф. Куликовского, О.А. Ефремовой // Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи

профессионального медицинского образования: сборник тезисов медицинского форума. – Белгород: ИД «Белгород», 2019. – С. 29.

87. Структурно-функциональные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ОКС после стентирования / Л.В. Шеховцова, О.А. Осипова, А.А. Комисов [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 7. – С. 154–155.

88. Текуева, Д.И. Комплекс физической реабилитации в лечении пациентов старшей возрастной группы, после перенесенного инфаркта миокарда / Д.И. Текуева // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 69–74.

89. Тепляков, Д.В. Ангиографическая оценка коронарного кровотока и перфузии миокарда при первичном ЧКВ и селективном введении эптифибатида : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Тепляков Дмитрий Валентинович. – Санкт-Петербург, 2017. – 140 с.

90. Тимофеева, И.В. Ремоделирование сердца у больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда : авт. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Тимофеева Ирина Владимировна. – Пермь, 2007. – 46 с.

91. Труфанов, К.В. Связь сывороточной концентрации ММП-9 и клинических и эхокардиографических показателей систолической дисфункции левого желудочка при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / К.В. Труфанов, Д.Р. Ракита // Сочетанная патология в клинической практике : сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. – Рязань, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2013. – С. 103–104.

92. Тукиш, О.В. Способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда : Пат. RU 2691617 C1 / О.В. Тукиш, А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева ; заявка № 2018111160 от 28.03.2018; опубл. 14.06.2019.

93. Тукиш, О.В. Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания / О.В. Тукиш, А.А. Гарганеева // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 17–23.

94. Турна, А.А. Диагностическое значение активности матриксной металлопротеиназы-9 (желатиназы в) при остром коронарном синдроме / А.А. Турна // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 6. – С. 582–586.

95. Турсунов, Э.Я. Оценка эффективности приверженности реабилитационная программы у больных инфарктом миокарда с патологических зубцом Q / Э.Я. Турсунов // Авиценна. – 2018. – № 24. – С. 18–20.

96. Угланова, Е.С., Инфаркт миокарда как осложнение сахарного диабета второго типа / Е.С. Угланова, В.В. Мусорин, И.Ю. Макаров ; под ред. И.Ю. Макарова, Е.В. Дубяга // Сборник трудов врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов за 2018–2019 гг. – Благовещенск, 2019. – С. 69–72.

97. Феномен роли коллагена IV типа и матриксной металлопротеиназы-9 типа в ремоделировании миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца / М.А. Попов, Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 83–87.

98. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8 (136). – С. 7–13.

99. Хамидуллин, А.Г. К вопросу кардиологической реабилитации больных острым инфарктом миокарда, в том числе пожилого и старческого возраста / А.Г. Хамидуллин, Х.Г. Гизатуллин // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2006. – № 2-3 (10-11). – С. 82–84.

100. Шувалов, С.С. Инфаркт миокарда у пациентов старческого возраста / С.С. Шувалов, Л.И. Малинова, Т.П. Денисова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6 S1. – С. 406.

101. Шумаков, Д.В. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в ремоделировании миокарда левого желудочка / Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, М.А. Попов // Русский Медицинский Журнал. – 2020. – Т. 28, № 10. – С. 17–19.

102. Шумаков, В.И. Достижения и перспективы развития трансплантологии и искусственных органов в России / В.И. Шумаков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 3. – С. – 6–9.

103. Щедрина, А.С., Инфаркт миокарда / А.С. Щедрина, А.Ю. Морозова, М.Ю. Баев [и др.] // Авиценна. – 2019. – № 51. – С. 8–10.

104. Щекодько, О.В. Эффективность комплексных программ реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и операцию по реваскуляризации миокарда / О.В. Щекодько, И.И. Логвиненко // Современные аспекты профилактики, реабилитации и курортной медицины: новые подходы и актуальные исследования : сборник избранных статей. Сер. "Карачинские чтения – 2019, 2020". – Новосибирск, 2020. – С. 120–127.

105. Эффективность фармакоинвазивной реперфузии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда / Е.В. Вышлов, В.Ю. Аветисян, А.Л. Крылов, В.А. Марков // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 39–43.

106. 2013 consensus statement for early reperfusion and pharmaco-invasive approach in patients presenting with chest pain diagnosed as STEMI (ST elevation myocardial infarction) in an Indian setting. Cardiocare STEMI experts. Collaborators. / J.J. Dalal, T. Alexander, P.S. Banerjee [et al.] // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2014. – Vol. 62(6). – P. 473–483.

107. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / S.F. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et. al.]; The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // European Heart Journal – 2014. – Vol. 35(37). – P. 2541–2619.

108. A 35-year Perspective (1975–2009) into the Long-term Prognosis and Hospital Management of Patients Discharged from the Hospital after a First Acute Myocardial Infarction / Han-Yang Chen, J.M. Gore, K.L. Lapane [et. al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 116 (1). – P. 24–29.

109. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology / K.P. Alexander, L.K. Newby, P.W. Armstrong, C.P. Cannon [et al.]; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115 (19). – P. 2570–2589.

110. Acute glucose dysmetabolism in the elderly with ST elevation myocardial infarction submitted to mechanical revascularization / C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrì [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 155(1). – P. 66–69.

111. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review // H.L. Nguyen, J.S. Saczynski, J.M. Gore, R.J. Goldberg // *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2010. – Vol. 3(1). – P. 82–92.

112. Analysis of biomarkers for predicting left ventricular remodeling after successful revascularization of acute myocardial infarction / Y.J. Tao, Z.L. Xia, Y.J. Gao [et. al.] // *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*. – 2019. – Vol. 39, No. 1. – P. 60–64.

113. Assessment of health-related quality of life in patients after acute myocardial infarction / N. Rancić, B. Petrović, S. Apostolović [et al.] // *Medicinski pregled*. – 2011. – Vol. 64 (9-10). – P. 453–60.

114. Association of Cognitive Impairment With Treatment and Outcomes in Older Myocardial Infarction Patients: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry / A. Bagai, A.Y. Chen, J.A. Udell [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8 (17).

115. Association of QRS duration with left ventricular volume and ejection fraction after anterior myocardial infarction assessed by gated single photon emission computed

tomography / S. Kurisu, Y. Sumimoto, H. Ikenaga [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2018. – Vol. 73(4). – P. 371–376.

116. Building a Better Infarct: Modulation of Collagen Cross-linking to Increase Infarct Stiffness and Reduce Left Ventricular Dilation post-Myocardial Infarction / A.P. Voorhees, K.Y. DeLeon-Pennell, Y. Ma [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2015. – Vol. 85. – P. 229–239.

117. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats / A. Deten, H.C. Volz, W. Briest [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 55. – P. 329–340.

118. Cardiac mechanisms of chronic heart failure development in patients with ischemic heart disease, postman arctic atherosclerosis of the elderly / O.A. Osipova, N.I. Zhernakova, O.N. Belousova, A.E. Pushkareva // *Drug Invention Today*. – 2017. – Vol. 9., No. 3. – P. 39–43.

119. CD36 is a matrix metalloproteinase-9 substrate that stimulates neutrophil apoptosis and removal during cardiac remodeling / K.Y. DeLeon-Pennell, Y. Tian, B. Zhang [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2016. – Vol. 9 (1). – P. 14–25.

120. Cellular Fibronectin Binds to Lysyl Oxidase with High Affinity and Is Critical for Its Proteolytic Activation / B. Fogelgren, N. Polgár, K.M. Szauter [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280 (26). – P. 24690–24697.

121. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction / U.S. Owolabi, A.R. Amraotkar, A.R. Coulter [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 49. – P. 235–244.

122. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both / S. Miyazaki, T. Miyazaki, M. Kawamura [et al.] // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74, No. 6. – P. 1158–1164.

123. Cognitive Decline in Older Patients With Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome / S.Z. Gu, B. Beska, D. Chan [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8 (4).

124. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis / J.A. Cannon, P. Moffitt, A.C. Perez-Moreno [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2017. – Vol. 23(6). – 464–475.

125. Comparison of effects of thrombolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction on in-hospital, six-month, and one-year mortality / I. Kocayigit, S. Yaylaci, A. Osken [et al.] // *Archives of Medical Science Atherosclerotic Diseases*. – 2019. – Vol. 4(1). – P. 82–88.

126. Contemporary inter-hospital transfer patterns for the management of acute coronary syndrome patients: Findings from the EPICOR study / P.R. Sinnaeve, U. Zeymer, H. Bueno, N. Danchin [et al.] // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. – 2015. – Vol. 4 (3). – P. 254–262.

127. Current patterns of antithrombotic and revascularization therapy in patients hospitalised for acute coronary syndromes. Data from the Polish Subset of the EPICOR Study / I. Wojtkowska, J. Stępińska, M. Stępień-Wojno [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2017. – Vol. 75(5). – P. 445–452.

128. Deckers, K. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis / K. Deckers, S.H.J. Schievink, M.M.F. Rodriguez // *Plos One*. – 2017. – Vol. 12 (9). – e0184244.

129. Differential time trends of outcomes and costs of care for acutemyocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011 / T. Sugiyama, K. Hasegawa, Y. Kobayashi [et al.] // *Journal of American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4 (3). – e001445.

130. Disability and Cognitive Impairment After Hospitalization for Myocardial Infarction and Stroke / D.A. Levine, D.S. Davydow, C.L. Hough [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2014. – Vol. 7 (6) – P. 863–871.

131. Discharge Heart Rate After Hospitalization for Myocardial Infarction and Long-Term Mortality in 2 US Registries / V. Alapati, F. Tang, E. Charlap [et al.] // *Journal of American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8 (3). – e010855.

132. Efficacy and Safety of a Pharmaco-Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction) / J. Pu, S. Ding, H. Ge [et al.] // *EARLY-MYO Circulation*. – 2017. – Vol. 136 (16). – 1462–1473.

133. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction / C.R. Walsh, C.J. O'Donnell, C.A. Jr. Camargo [et al.] // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 144 (6). – P. 1003–1011.

134. Ertaş, F.S. Pre- and in-hospital antithrombotic management patterns and in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome: data from the Turkish arm of the EPICOR study / F.S. Ertaş, L. Tokgözoğlu; EPICOR Study Group // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 16 (12). – P. 900–915.

135. Euroaspire IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, G. de Bacquer [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2015. – Vol. 23 (6). – P. 636–648.

136. Evaluation of the relationship between anti-inflammatory cytokines and adverse cardiac remodeling after myocardial infarction / E. Ferhat, E. Karabekir, K. Gultekin [et al.] // *Кардиология*. – 2021. – Том. 61, № 10. – С. 61–70.

137. Frailty score for elderly patients is associated with short-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevated myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / M.P.J. Hermans, D.C. Eindhoven, L.A.M. van Winden [et al.] // *Netherlands Heart Journal*. – 2019. – Vol. 27. – P. 127–133.

138. Functional Disability and Cognitive Impairment After Hospitalization for Myocardial Infarction and Stroke / D.A. Levine, D.S. Davydow, C.L. Hough [et al.] // *Circulation Cardiovascular Quality Outcomes*. – 2014. – Vol. 7 (6). – P. 863–871.

139. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester Heart Attack Study) / K.A. Milner, V. Vaccarino, A.L. Arnold [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 93 (5). – P. 606–608.

140. Hamm, C. W. The year in cardiology 2013: acute coronary syndromes / C.W. Hamm, F. Crea // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (6). – P. 349–352.

141. Hasanien, A.A. Prevalence and prognostic significance of long QT interval in patients with acute coronary syndrome: review of the literature / A.A. Hasanien, B.J. Drew, J. Howie-Esquivel // *The Journal of Cardiovascular Nursing.* – 2014. – Vol. 29. No. 3. – P. 271–279.

142. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135 (10). – e146–e603.

143. Heart remodeling in patients after st-segment elevation myocardial infarction with and without concomitant copd / A. Balitskya, E.B. Klester, K.V. Klester [et. al.] // *European Respiratory Journal, Supplement.* – 2020. – Vol. 56, No. S64. – P. 549.

144. High plasma levels of matrix metalloproteinase-8 in patients with unstable angina / Y. Momiyama, R. Ohmori, N. Tanaka [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209 (1) – P. 206–210.

145. Impact of hypertension on the outcome of patients admitted with acute coronary syndrome / P. Erne, D. Radovanovic, A.W Schoenenberger [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2015. – Vol. 33(4). – P. 860–867.

146. INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study / K.K. Teo, S. Ounpuu, S. Hawken [et al.] // *The Lancet.* – 2006. – Vol. 368 (9536). – P. 647–58.

147. Intraplaque MMP-8 levels are increased in asymptomatic patients with carotid plaque progression on ultrasound / M.M. Turu, J. Krupinski, E. Catena [et al] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 187(1). – P. 161–169.

148. Invasive versus conservative strategy in consecutive patients aged 80 years or older with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study in China / Y.-G. Sui, S.-Y. Teng, J. Qian [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology.* – 2019. – Vol. 16 (10). – P. 741–748.

149. Knäuper, V. Activation of human neutrophil procollagenase by stromelysin 2 / V. Knäuper, G. Murphy, H. Tschesche // *European Journal of Biochemistry*. – 1996. – Vol. 235(1-2). – P. 187–191.
150. Kozlov, K.L. The development of chronic heart failure in elderly patients with low ejection fraction at baseline in the acute phase of myocardial infarction / K.L. Kozlov, N.A. Bessonova, V.V. Yakovlev // *Advances in Gerontology*. – 2017. – Vol. 30 (4). – P. 618–622.
151. Left ventricular remodeling after myocardial infarction in antecedent hypertensive patients / M. Yoshiyama, K. Kamimori, Y. Shimada [et al.] // *Hypertension Research*. – 2005. – Vol. 28 (4). – P. 293–299.
152. Lindsey, M.L. MMP induction and inhibition in myocardial infarction / M.L. Lindsey // *Heart Failure Reviews*. – 2004. – Vol. 9, No. 1. – P. 7–19.
153. Lipid levels achieved after a first myocardial infarction and the prediction of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease / J. Ohm, P. Hjemdahl, P.H. Skoglund [et. al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 296. – P. 1–7.
154. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction / B.B. Newsome, D.G. Warnock, W.M. McClellan [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 168 (6): – P. 609–616.
155. Management of Patients Aged ≥ 85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction / M.B.N. Yudi, D. Jones, Fernando [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 118 (1). – P. 44–48.
156. Mann, D.L. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds / D.L. Mann, F.G. Spinale // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98 (17). – P. 1699–1702.
157. Matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men / A.M. Tuomainen, K. Nyysönen, J.A. Laukkanen [et al.] // *Serum Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27(12). – P. 2722–2728.

158. Matrix metalloproteinase-9 might affect adaptive immunity in non-ST segment elevation acute coronary syndromes by increasing CD31 cleavage on CD4+ T-cells / G. Angelini, D. Flego, R. Vinci [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 39 (13). – P. 1089–1097.

159. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion / M. Lindsey, K. Wedin, M.D. Brown [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (17). – P. 2181–2187

160. Melen, Y.P. Effect of primary stenting of coronary arteries on clinical course and remodeling of the left ventricle in patients with acute st segment elevation myocardial infarction (results after 12 months) // Y.P. Melen, V.A. Skybchik, M.Y. Fedechko, L.M. Kopchak // *Wiadamosci Lekarskie*. – 2020. – Vol. 73 (1). – P. 68–72.

161. Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules / E. Ohuchi, K. Imai, Y. Fujii [et. al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – Vol. 272 (4). – P. 2446–2451.

162. Mild Cognitive Impairment and Receipt of Treatments for Acute Myocardial Infarction in Older Adults / D.A. Levine, K.M. Langa, A. Galecki [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 35(1) – P. 28–35.

163. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction / R.P. Iyer, M. Jung, M.L. Lindsey [et al.] // *American Journal of Physiology – Heart and Circulation Physiologie*. – 2016. – Vol. 311 (1). – P. 190–198.

164. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments / L. Lu, M. Liu, R.R. Sun [et al.] // *Cell Biochem Biophys*. – 2015. – Vol. 72 (3). – P. 865–7.

165. Native and fragmented fibronectin oppositely modulate monocyte secretion of MMP-9 / B. Marom, M.A. Rahat, N. Lahat [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2007. – Vol. 81 (6). – P. 1466–1476.

166. Necroptosis Mediated by Impaired Autophagy Flux Contributes to Adverse Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction / H. Zhang, Y. Yin, G. Zou [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2020. – Vol. 175.

167. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes / T. Naruko, M. Ueda, K. Haze [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 (23). – P. 2894–2900.
168. Nguyen, H.L. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review / H.L. Nguyen, J.S. Saczynski, J.M. Gore, R.J. Goldberg // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2010. – Vol. 3 (1). – P. 82–92.
169. Outcomes after STEMI in old multimorbid patients with complex health needs and the effect of invasive management» / G.S. Gudnadottir, S.K. James, K. Andersen [et al.] // *American Heart Journal*. – 2019. – Vol. 211. – P. 11–21.
170. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction ST elevation myocardial infarction risk score in elderly patients / S.S. Rathore, K.P. Weinfurt, J.M. Foody, H.M. Krumholz // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41, No. 6S1. – P. 180.
171. Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction / R. Attar, A. Wester, S. Koul [et. al.] // *Open Heart*. – 2019. – Vol. 6, No. 1. – P. e001004.
172. Pharmacologic reperfusion therapy with indigenous tenecteplase in 15, 222 patients with ST elevation myocardial infarction – the Indian Registry. Srinivasan M. / S.S. Iyengar, T. Nair, J.S. Hiremath [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2013. – Vol. 65 (4). – P. 436–441.
173. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H.J. Rupprecht, Poirier O. [et. al] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (12). – P. 1579–1585.
174. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L.L. Ng [et. al] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28 (6). – P. 711–718.
175. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial

infarction / D. Kelly, S.Q. Khan, M. Thompson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29 (17). – P. 2116–2124.

176. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes/ Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357 (20). – P. 2001–2015.

177. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment / F.J. Falcão, C.M. Alves, A.H. Barbosa [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2013. – Vol. 68 (12). – P. 1516–1520.

178. Proteomic analysis identifies in vivo candidate matrix metalloproteinase-9 substrates in the left ventricle post-myocardial infarction / R. Zamilpa, E.F. Lopez, Y.A. Chiao [et al.] // *Proteomics*. – 2010. – Vol. 10 (11). – P. 2214–2223.

179. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D.D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 124 (1). – P. 40–47.

180. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. / P.W. Armstrong, Y. Zheng, C.M. Westerhout [et al.] // *American Heart Journal*. – 2017. – Vol. 169 (6). – P. 890–898.

181. Rehabilitation of patients after myocardial infarction at the third stage of recovery / S.N. Puzin, A.N. Grashchenkova, O.T. Bogova, E.E. Achkasov // *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*. – 2020. – Vol. 230, No. S. – P. 18–19.

182. Remodeling of the left ventricle: one or more scenarios? / V.V. Kalyuzhin, A.T. Teplyakov, M.A. Solovtsov [et al.] // *Bulletin of Siberian medicine*. – 2016. – Vol. 15 (4). – P. 120–139.

183. Rouillard, A.D. Mechanical regulation of fibroblast migration and collagen remodeling in healing myocardial infarcts / A.D. Rouillard, J.W. Holmes // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590 (18). – P. 4585–4602.

184. Rustamova I.K., Abdullayev R.A., Xolmirzayeva M.F. Study of depression and anxiety prevalence in patients undergoing acute myocardial infarction / Rustamova

I.K., Abdullayev R.A., Xolmirzayeva M.F. // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 2-1. – С. 628–629.

185. Short- and long-term prognostic value of the corrected QT interval in the non-ST-elevation acute coronary syndrome / J. Jiménez-Candil, I.C. González, M. J.M. González [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2007. – Vol. 40 (2). – P. 180–187.

186. Silveira, E.A.D. Obesity and its Association with Food Consumption, Diabetes Mellitus, and Acute Myocardial Infarction in the Elderly / E.A. da Silveira, L.L. Vieira, T.V. Jardim, J.D. de Souza // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2016. – Vol. 107 (6). – P. 509–517.

187. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling / C.S. Webb, D.D. Bonnema, S.H. Ahmed [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114 (10). – P. 1020–1027.

188. Sutton, M.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M.G. Sutton, N. Sharpe // Circulation. – 2000. – Vol. 101 (25). – P. 2981–2988.

189. Terlecki, M. Myocardial infarction: when ST-segment elevation versus non-ST-segment elevation myocardial infarction paradigm fails / M. Terlecki, M. Rajzer, D. Czarnecka // Kardiologia Polska. – 2019. – Vol. 77, No. 3. – P. 396.

190. The Association Between Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 with Acute Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention / M.P. Goldbergova, J. Parenica, J. Jarkovsky [et al.] // Genetic Testing Molecular Biomarkers. – 2012. – Vol. 16 (10). – P. 1172–1178.

191. The association of serum neutrophil markers and acute coronary syndrome / H. Alfakry, J. Sinisalo, S. Paju [et al.] // Scandinavian Journal of Immunology. – 2012. – Vol. 76 (2). – P. 181–187.

192. The Circular Relationship between Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and Inflammation following Myocardial Infarction / K.Y. Deleon-Pennell, R. Altara, A. Yabluchanskiy [et al.] // IUBMB Life. – 2015. – Vol. 67 (8). – P. 611–618.

193. The prognostic value of elevated matrix metalloproteinase-9 in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: A two-year prospective study / M.U. Somuncu, H. Pusuroglu, H. Karakurt [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2020. – Vol. 39 (5): – P. 267–276.

194. Transgenic overexpression of matrix metalloproteinase-9 in macrophages attenuates the inflammatory response and improves left ventricular function post-myocardial infarction / R. Zamilpa, J. Ibarra, L.E. de Castro Bras [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2012. – Vol. 53 (5). – P. 599–608.

195. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study / P. Vantrimpont, J. Rouleau, A. Ciampi [et al.] // *European Heart Journal*. – 1998. – Vol. 19 (10). – P. 1552–1563.

196. Unstable carotid plaques exhibit raised matrix metalloproteinase-8 activity / K.J. Molloy, M.M. Thompson, J.L. Jones [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (3). – P. 337–343.

197. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R.A. Khalil // *Advances in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 81. – P. 241–330.

198. Yakubovskaya S. Использование статистических методов для определения выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда / S. Yakubovskaya // *Modern European Researches*. – 2015. – № 5. – С. 20–22.

199. Zhao, W Pharmacological modulation of cardiac remodeling after myocardial infarction / W. Zhao, J. Zhao, J. Rong // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8815349.