

Министерство науки и высшего образования РФ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ульяновский государственный университет»

На правах рукописи

Воробьев Андрей Михайлович

ХАРАКТЕР И ПРЕДИКТОРЫ КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д. м. н., профессор В.И. Рузов

Ульяновск

2024 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1.	Постинфарктная дисфункция миокарда.....	13
1.2.	Диагностическая и прогностическая значимость диагностики патологических зубцов Q на электрокардиограмме после инфаркта миокарда.....	22
1.3.	Гипертрофия левого желудочка и постинфарктный миокард.....	23
1.4.	Эпикардальное ожирение и ишемическая болезнь сердца.....	26
1.5.	Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и структурно-функциональное ремоделирование миокарда.....	29
Глава 2.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1.	Клинико-демографическая характеристика пациентов.....	32
2.2.	Дизайн исследования.....	35
2.3.	Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.....	36
Глава 3.	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	39
3.1.	Систолическая дисфункция у пациентов в постинфарктном периоде..	39
3.2.	Диастолическая дисфункция у пациентов в постинфарктном периоде	41
3.3.	Дисфункция миокарда после острого инфаркта миокарда у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.....	48
3.4.	Дисфункция миокарда после острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	51
3.5.	Дисфункция миокарда после острого инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.....	54
3.6.	Кардиальная дисфункция у пациентов с ИМ с и без формирования	

	патологических зубцов Q.....	57
3.7.	Гипертрофия миокарда и постинфарктное ремоделирование сердца...	62
3.8.	Эпикардальное ожирение и постинфарктное ремоделирование сердца.....	69
3.9.	Структурно-функциональное состояние постинфарктного миокарда и сосудисто-эндотелиальный фактор роста.....	79
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
	ВЫВОДЫ.....	87
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	88
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	89
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями остается одной из самых приоритетных задач систем здравоохранения по всему миру. В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти населения до настоящего времени. В 2018 год около половины всех случаев смерти (46,8%) приходилось на бремя сердечно-сосудистых заболеваний, причем более чем в 80% случаев причиной являлась ишемическая болезнь сердца [9].

Одной из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) является инфаркт миокарда, распространённость которого, по современным данным, в различных регионах Российской Федерации (РФ) составляет около 2,9% [7]. По данным литературы, ИБС является одной из двух основных причин развития кардиальной дисфункции, а ее распространенность в общей популяции достигает 7% [24]. Наличие кардиальной дисфункции даже в условиях сохранной фракцией выброса левого желудочка ассоциировано с худшим прогнозом [24].

Доказано, что системное воспаление является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда [126; 181]. Одним из наиболее часто встречаемых состояний ассоциированным с высокой активностью системного воспаления, является ожирение [40]. Показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наличие ожирения не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз: избыточная масса тела коррелирует с уменьшением общей смертности на 25%, а при ожирении I степени риск смерти снижается на 12% [114], что указывает на неоднозначность патогенетического значения ожирения как предиктора сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что висцеральная

жировая ткань играет ключевую роль в процессах атеросклероза и оказывает неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Современные работы подтверждают взаимосвязь эпикардального ожирения и ишемической болезни сердца [192], однако ряд исследований демонстрирует отсутствие значимой связи между объемом эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) и наличием коронарного атеросклероза [132].

Одним из сывороточных медиаторов воспаления, который является непосредственным участником процесса неоангиогенеза, является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) [206]. По мнению ряда исследователей, пациенты с ишемической болезнью сердца имеют достоверно большую сывороточную концентрацию VEGF в периферической крови [4], особенно в случае наличия острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [108; 178]. В то же время, Alber H.F. et al. (2020) продемонстрировали, что содержание VEGF не коррелирует с наличием и тяжестью ИБС [200]. Изучение связи между содержанием VEGF и структурно-функциональным состоянием миокарда представляет особый интерес не только ввиду ишемии как одного из триггеров неоангиогенеза, но и в контексте описанного усугубления диастолической дисфункции у пациентов, принимающих анти-VEGF препараты (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.) [84; 203].

#### Степень разработанности темы

Отсутствие клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда в раннем постинфарктном периоде миокарда не исключает наличие субклинической кардиальной дисфункции, которая часто определяет прогноз заболевания [157]. Современные данные указывают на важность диастолической дисфункции для прогноза пациентов с сохранной функцией левого желудочка (ЛЖ) [144], однако это применимо лишь к умеренной и выраженной диастолической дисфункции. В свете

публикаций, указывающий на отсутствие связи между выраженностью ИБС и диастолической дисфункцией [62], требует уточнения выраженность диастолической дисфункции и ее взаимосвязи с тяжестью систолической дисфункции у пациентов после острого инфаркта миокарда. Несмотря на глубокую изученность механизмов развития и прогрессирования кардиальной дисфункции после инфаркта миокарда, в литературе имеются противоречивые мнения относительно взаимосвязи многих структурно-функциональных параметров сердца и их роли в процессах ремоделирования миокарда в раннем постинфарктном периоде [23; 56; 169].

Вопрос взаимосвязи эпикардального жира и структурно-функциональных параметров сердца остается дискуссионным. В литературе встречаются противоположные мнения о связи толщины эпикардального жира с характером миокардиальной дисфункции [94; 97; 107; 167]. Современные исследования выделяют синтез провоспалительных медиаторов как один из основных механизмов воздействия эпикардального жира на структуру и функцию миокарда [100]. Ряд исследований указывают на высокую прогностическую ценность эпикардального ожирения для прогноза течения ИБС [42], а возникновение, развитие и прогрессирования сердечной недостаточности связано с толщиной эпикардального жира [107].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в контексте патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний изучен недостаточно, особенно у пациентов с острыми формами ИБС [193; 207]. Сведения о взаимосвязи между миокардиальной дисфункцией и содержанием VEGF у пациентов с ИБС ограничены и противоречивы [69; 204]. Однако, учитывая важную роль VEGF в процессах неоангиогенеза у пациентов с острой и хронической ишемией [205], требует изучения вопрос взаимосвязи активности VEGF и структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с фактически стабильным течением ИБС в условиях перенесенного инфаркта миокарда и явной потребности миокарда в создании системы коллатерального кровообращения.

## Цель исследования

Выявить характер и предикторы кардиальной дисфункции через 6 недель после перенесенного острого инфаркта миокарда.

## Задачи исследования

1. Оценить характер кардиальной дисфункции и ее связь с факторами сердечно-сосудистого риска (избыточная масса тела, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа) в постинфарктном периоде.
2. Выявить связь гипертрофии миокарда левого желудочка с характером кардиальной дисфункции через 6 недель после острого инфаркта миокарда.
3. Определить взаимосвязь толщины эпикардиального жира с характером кардиальной дисфункции у пациентов через 6 недель после острого инфаркта миокарда.
4. Изучить связь сывороточного содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста с характером кардиальной дисфункции у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда на 6 неделе постинфарктного периода.

## Научная новизна исследования

Представлены доказательства предиктивного значения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), эпикардиального ожирения в развитии кардиальной дисфункции на 6 неделе постинфарктного периода. Выявлена взаимосвязь толщины эпикардиального жира и уровня сывороточного сосудисто-эндотелиального фактора

роста с характером и выраженностью кардиальной дисфункцией в постинфарктном периоде. Показано, что Q-инфаркт миокарда сопровождается наличием латентной диастолической дисфункции в постинфарктном периоде.

### Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о характере и предикторах кардиальной дисфункции у пациентов после острого инфаркта миокарда. Выявлены пороговые значения толщины эпикардального жира ( $> 3,4$  мм) для прогнозирования постинфарктной кардиальной дисфункции. Показана связь повышенных значений сывороточного содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста ( $\geq 289$  пг/мл) и систолической дисфункции постинфарктного миокарда. Показано значение стресс-эхокардиографии для выявления латентной диастолической дисфункции у пациентов с ГЛЖ и Q-инфарктом миокарда в постинфарктном периоде. Установлено отсутствие связи между избыточной массой тела, ожирением 1-ой степени, наличием артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабет 2-го типа с кардиальной дисфункцией на 6 неделе после острого инфаркта миокарда.

### Методология и методы диссертационного исследования

Рассмотрение и обобщение материалов в литературе о постинфарктном remodelировании, маркерах и предикторах кардиальной дисфункции, взаимосвязи эпикардального ожирения и сосудисто-эндотелиального фактора роста со структурно-функциональными параметрами сердца, степень разработанности и актуальности темы является сутью методологии данного диссертационного исследования. Проведенное одномоментное обсервационное (поперечное) исследование отвечает



главным принципам методологии (комплексность, целостность, объективность и достоверность). В соответствии с целями и задачами был подготовлен план исполнения диссертационной работы, отобраны критерии, по которым выбирались объекты исследования, также разработан методологический план исследования: клинических, лабораторных, инструментальных и статистических. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica 12, MedCalc 22.

### Положения, выносимые на защиту

1. Постинфарктный период через 6 недель после острого инфаркта миокарда сопровождается наличием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в 31% и 56% случаев соответственно.
2. Толщина эпикардального жира более 3,4 мм и наличие гипертрофии левого желудочка являются предикторами кардиальной дисфункции на 6 неделе постинфарктном периода.
3. Повышенные значения сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови на 6 неделе после острого инфаркта миокарда являются маркерами систолической дисфункции миокарда.

### Степень достоверности

Избранный метод рандомизации пациентов, стратификация на группы, использование современных высокоинформативных методов исследования обуславливают достоверность полученных в данном исследовании результатов. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований. Комиссия по

проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

### Апробация результатов

Материалы диссертации представлены на 6<sup>th</sup> World Congress on Acute Heart Failure “Heart Failure 2019”, Athens – Greece, 2019 г; 7<sup>th</sup> World Congress on Acute Heart Failure “Heart Failure 2020”, Barcelona – Spain, on-line, 2020 г; Российском национальном конгрессе кардиологов 2020, г. Казань; Российском национальном конгрессе кардиологов 2022, г. Казань; Российском национальном конгрессе кардиологов 2023, г. Москва; VIII Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, on-line, 2023, г. Саранск.

### Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу ГУЗ Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн. Данные проведенного исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

## Личный вклад автора

Формирование и выполнение диссертационного исследования осуществлено лично автором: анализ разнообразной литературы (зарубежные и отечественные источники по теме данного исследования), получены и оценены результаты исследования. В работах, которые осуществлены в соавторстве, непосредственное участие автора составляет 90%. Автор лично выполнил набор пациентов, выделил группы, создал дизайн исследования, осуществил клинический мониторинг исследуемых и статистическую обработку собранного материала, подготовил материалы по теме диссертации к публикациям, написал текст диссертации и представил ее к защите.

## Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (направления исследований согласно паспорта специальности – пункты 1, 2, 3, 5) и выполнена в рамках научной подтемы кафедры факультетской терапии Института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновского государственного университета» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Персонализированное здоровьесбережение».

## Публикации по теме диссертации

Основные положения по теме диссертации изложены в 9 научных работах, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации и 2 публикации в изданиях из списка международной базы цитирования Web of Science.

## Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста. Структура работы включает в себя введение, главы «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты и обсуждения собственных исследований», заключение, выводы, практические рекомендации, перспективу дальнейшей разработки темы», список сокращений и условных обозначений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и 25 таблицами. Список литературы включает в себя 209 источников, из которых 28 – отечественных и 181 – зарубежных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Постинфарктная дисфункция миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания, этиология и патогенез которых включают атеросклероз и атеротромбоз, по-прежнему остаются актуальной проблемой медицины. Сердечно-сосудистые заболевания до сих пор являются ведущей причиной смерти населения в Российской Федерации (38,3% от общего числа летальных исходов) [17]. В 2020 г. при общей смертности в Российской Федерации 1460,2 на 100 тыс. населения болезни системы кровообращения составили 640,8 на 100 тыс., среди которых более 1/2 случаев (347,3 на 100 тыс.) приходилось на ИБС [2]. Таким образом, на долю ИБС как причина смерти в нашей популяции приходилось более 24%.

Раннее постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) является результатом локального воспалительного процесса с последующей активацией определенных генов, результатом чего является активная продукция провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул [155; 183]. В результате возникает деградация компонентов межклеточного пространства и уменьшение мышечной массы в непосредственно зоне инфаркта миокарда (ИМ) [52]. Под влиянием систолической и диастолической нагрузки, в процессе ремоделирования истончаются стенки миокарда, происходит изменение конфигурации левого желудочка и, чаще всего, расширение его полости.

Изменение конфигурации левого желудочка ассоциировано с риском развития сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений ритма [160]. Ввиду этого особенно важным представляется выявление предикторов, маркеров и методов стратификации пациентов в среднесрочном постинфарктном периоде относительно возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Функция левого желудочка считается одним из определяющих предикторов

исхода инфаркта миокарда. В нескольких исследованиях с применением вентрикулографии была продемонстрирована прогностическая значимость фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) после ИМ [68; 191]. Moller J.E. et al. [209] продемонстрировали, что исходная фракция выброса левого желудочка, определенная эхокардиографически в первые сутки после ИМ, является мощным предиктором повышения общей смертности как минимум в течение полутора лет после ИМ. Несмотря на то, что ФВ ЛЖ широко используется для описания систолической функции левого желудочка, её значение для прогноза после ИМ до конца не исследовано. Следует отметить, что эхокардиографическая оценка объема жизнеспособного миокарда осложняется наличием оглушенного миокарда, который, зачастую, невозможно отличить от зоны постинфарктного рубца. В литературе встречаются мнения, что другие волюмические параметры левого желудочка (конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка) отдельно от ФВ имеют не меньшую ценность в прогнозировании исходов ИМ. Так White H.D. et al. [134] продемонстрировали non-inferiority и даже superiority КСО в отношении прогноза у пациентов после ИМ в сравнении с ФВ ЛЖ, однако предиктивная сила КСО была больше только у пациентов с ФВ ЛЖ менее 50%.

Согласно рекомендациям экспертов Российского, Европейского обществ кардиологов [24; 65] и других исследователей [6], параметр ФВ ЛЖ не является тождественным сократимости ЛЖ, так как неразрывно зависит от величины объемов полости ЛЖ, преднагрузки, постнагрузки, ритма сердца и функционального состояния клапанов сердца. Тем не менее ФВ ЛЖ активно используется для диагностики сердечной недостаточности [24]. Это связано с доступностью методов исследования, высокой чувствительностью и высокой воспроизводимостью, что было продемонстрировано при сравнении с инвазивными методами исследования [85; 112].

Из определения следует, что ФВ ЛЖ представляет собой отношение ударного объема (УО ЛЖ) к конечному диастолическому объему, выраженное в процентах. Таким образом, ФВ ЛЖ отражает какую часть крови конечно-диастоличе-

ского объема выталкивает левый желудочек в момент его сокращения в аорту. Формирование значения ФВ также зависит от конечно-систолического объема ЛЖ. Если конечно-диастолический объем в большей степени зависит от объема ЛЖ и притока крови в него в диастолу (преднагрузка), то КСО – от контрактильности левого желудочка и постнагрузки [11]. Таким образом, чем больше сила сокращения левого желудочка, тем меньше КСО, а увеличение КСО может указывать на сниженную контрактильную способность ЛЖ [11]. Величина КСО, в большинстве случаев, адекватно отражает сократительную способность миокарда левого желудочка и связана с систолическим и диастолическим давлением. Однако следует отметить, что при некоторых состояниях, например, гиповолемии, КСО и ФВ ЛЖ могут маскировать сниженную сократительную способность ЛЖ.

Все объемные параметры ЛЖ (КСО, КДО, ФВ, УО) взаимосвязаны, а их отношения между собой у здоровых людей в покое представляют золотую пропорцию, что указывает на гармоничную работу сердца [66]. ФВ ЛЖ, оцениваемая отдельно от других объемных параметров сердца, не способна адекватно отражать структурно-функциональное состояние миокарда, однако она до настоящего времени считается интегральным маркером сердечной недостаточности и степени её выраженности. На настоящий момент до конца не определена ценность ФВ ЛЖ и ее место в диагностике сердечной недостаточности, хотя доказано, что пациенты с ФВ ЛЖ менее 55% имеют худший прогноз по сравнению с лицами с ФВ более 55% [160].

На сегодняшний день, нарушение диастолической функции при ИБС можно считать общепризнанным фактом [148]. Известно, что миокардиальная ишемия является причиной диастолической дисфункции сердца [148]. Диастолическая дисфункция ассоциирована с нарушением раннего диастолического расслабления при острой или хронической ишемии, повышением жесткостных характеристик миокарда в месте постинфарктного рубца и наличия соединительной ткани [22].

По некоторым литературным данным, нарушение активной фазы диастолы и повышение конечно-диастолического давления наблюдается у подавляющего большинства пациентов со стабильной ИБС [169]. Ряд других авторов, высказывает

мнение, что нарушение диастолической функции наличествует у всех пациентов с ИБС, однако при условии наличия постинфарктного кардиосклероза [23; 56]. По данным других исследователей степень коронарного атеросклероза, верифицированного с помощью компьютерной томографии, не коррелирует с эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции [62].

Одним из основных компонентов развития диастолической дисфункции у пациентов с ИБС является обратимое снижение концентрации молекул Са-АТФ-азы на поверхности саркоплазматического ретикулула [21]. Результатом этого является нарушение энергообмена в миокарде, далее, как следствие, нарушается процесс активной фазы диастолы, эффективность которой во многом определяется адекватным энергообменом. Впоследствии возникает феномен, так называемой «незавершенной диастолы», увеличивается напряжение стенок левого желудочка, тем самым еще больше ухудшая микроциркуляцию миокарда, особенно в его субэндокардиальных слоях [21].

Известно, что перенесенный инфаркт миокарда сопровождается развитием диастолической дисфункции, что ассоциировано с худшим прогнозом [119], и в этой связи является важным уточнение характера и выраженности диастолической дисфункции у пациентов после ИМ. Нарушение диастолической функции у больных ИБС может встречаться в покое как у лиц без перенесенного инфаркта миокарда, так и при наличии постинфарктного кардиосклероза, вследствие острой ишемии при коронарной окклюзии, нагрузке и чрескожной транслюминальной ангиопластике [54]. В то же время, в литературе описывается наличие нормальной диастолической функции у пациентов даже с перенесенным ИМ [46].

Существует множество параметров для анализа диастолической дисфункции, однако в настоящее время существуют международные рекомендации регламентирующие основные правила диагностики. В последних рекомендациях ASE/EACVI от 2016 года [166] были представлены обновленные алгоритмы для диагностики диастолической дисфункции: 1) лица без выраженных структурно-функциональных изменений миокарда (Рисунок 1); 2) для пациентов с ФВ ЛЖ менее 50% и/или наличием структурной патологии (Рисунок 2).





Рисунок 1 – Алгоритм выявления диастолической дисфункции у пациентов с ФВ ЛЖ > 50% и без структурной патологии миокарда [166]

**Примечания.** E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e` - ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

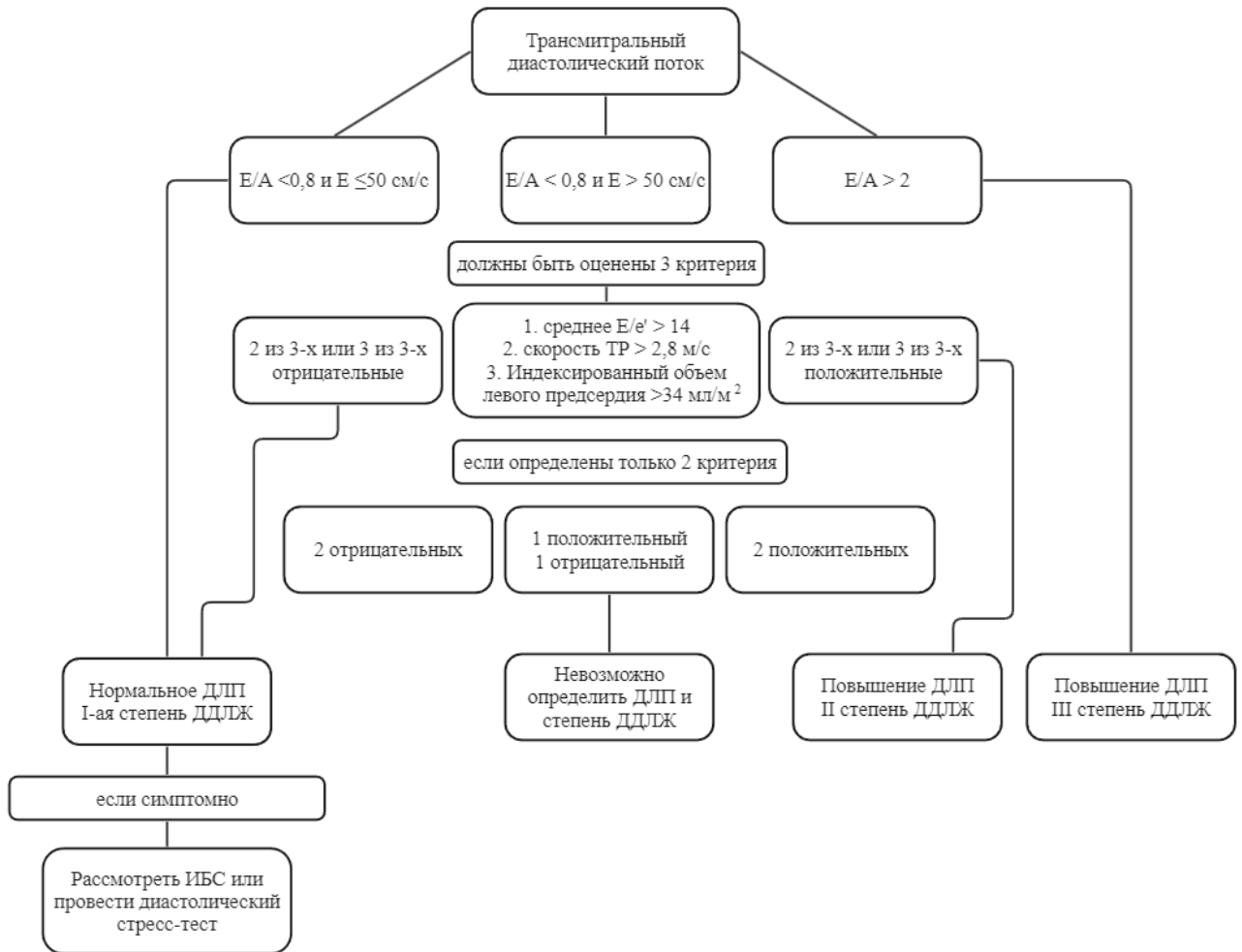


Рисунок 2 – Алгоритм выявления диастолической дисфункции у пациентов с ФВ ЛЖ < 50% и/или наличием структурной патологии миокарда [166]

**Примечания.** E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, ДЛП – давление в левом предсердии, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ТР – трикуспидальная регургитация, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Как видно из вышеприведенных схем, в данных алгоритмах не учитываются такие параметры, описывающие наполнение ЛЖ, как время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения (DT), однако они рекомендуются к оценке в сомнительных случаях для всестороннего взгляда на диастолическую функцию отдельно взятого пациента. Как отмечают

сами авторы рекомендаций, большинство параметров, характеризующих трансмитральный кровоток и состояние левых камер сердца параметров в большей степени описывает давление в левых камерах сердца, нежели состояние жесткости миокарда. Учитывая прямую взаимосвязь между снижением эластичности миокарда и увеличением давления в левых камерах сердца, трудной задачей является дифференциальная диагностика функциональных состояний сердца, которые сопровождаются увеличением давления в левых камерах сердца и структурными изменениями сердца, которые приводят к нарушению процессов расслабления миокарда.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос априорного наличия диастолической в условиях перенесенного инфаркта миокарда. В ряде классических работ, посвященных изучению диастолической дисфункции, показано, что наличие диастолической дисфункции предполагается у всех пациентов с ИБС, преимущественно при наличии постинфарктного кардиосклероза [23; 56; 169], однако действующие рекомендации [166] не регламентируют вопрос приравнивания наличия ИБС и диастолической дисфункции. Продемонстрировано, что нарушение диастолической функции у больных ИБС может встречаться в покое как у лиц без перенесенного инфаркта миокарда, так и при наличии постинфарктного кардиосклероза, вследствие острой ишемии при коронарной окклюзии, нагрузке и чрескожной транслюминальной ангиопластике [54]. В то же время, в литературе описывается наличие нормальной диастолической функции у пациентов даже с перенесенным острым ИМ [46]. Более того, встречаются работы где отмечено, что около 25% здоровых лиц более 40 лет могут иметь диастолическую дисфункцию 1 типа, что ставит под сомнение целесообразность диагностики дисфункции, которая столь часто встречается в норме [158].

Таким образом до настоящего времени, диагностика диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца является трудной задачей и однозначные жесткие критерии для того или иного типа в настоящий момент точно не определены и часто остаются на усмотрение врача в каждой конкретной ситуации. В этой связи все большее значение уделяется использованию диастолического стресс-теста [5].

Известно, что у части больных сердечной недостаточностью диастолическое давление в ЛЖ в состоянии покоя нормальное, но увеличивается после нагрузки. У здоровых людей диастолическое давление при физической нагрузке остается в пределах нормы, в частности вследствие лучшей релаксации миокарда. Поэтому нормальное давление наполнения в состоянии покоя не исключает клинически значимой диастолической дисфункцией (ДД) у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [78]. Следовательно, при сохранной ФВ ЛЖ, неубедительных показателях ДД и сомнительных признаках сердечной недостаточности (СН) в покое выполняется стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) для подтверждения ДД, возникающей при нагрузке [198]. Стандартными эхокардиографическими (ЭхоКГ) показателями, используемыми при стресс-тестах, являются соотношение  $E/e'$  и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Дополнительно используются показатели продольной деформации (систолическая функция), ударный объем и изменение сердечного выброса при нагрузке [140]. Поскольку тест изначально не предполагает выявление ишемии, он может выполняться на небольших степенях нагрузки, но чаще применяется стресс-ЭхоКГ до достижения субмаксимальной возрастной частоты [75].

Таким образом, в клинической практике в неопределённых случаях, либо для выявления скрытой диастолической дисфункции проводится диастолический стресс-тест (ДСТ), представляющий собой разновидность трансторакальной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой и позволяющий выявить признаки повышения среднего давления в левом предсердии во время нагрузки. Согласно недавним европейским рекомендациям по диагностике СНсФВ проведение ДСТ является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [5].

На сегодняшний день доказана высокая воспроизводимость ДСТ, его корректность в отражении давления наполнения и высокая прогностическая значимость. Во время ДСТ динамику давления наполнения ЛЖ обычно оценивают по соотношению максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального

кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (соотношению  $E/e'$ ) [5]. На настоящий момент соотношение  $E/e'$  является лучшим неинвазивным способом оценки давления наполнения [5]. В норме соотношение  $E/e'$  при нагрузке почти не изменяется, оставаясь в пределах от 6 до 8 [5]. Если же при нагрузке повышается давление наполнения, то параллельно этому повышается и соотношение  $E/e'$ , и если оно достигнет 15, то проба считается положительной [5]. Показано, что соотношение  $E/e' \geq 15$  при нагрузке с очень высокой специфичностью позволяет выявить пациентов со сниженной переносимостью нагрузки и значительно улучшает точность диагностики СНсФВ [5]. По данным некоторых исследований предиктивная негативная чувствительность повышения  $E/e'$  более 15 при физической нагрузке относительно наличия нормального давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) около 89% [185]. В другом исследовании постнагрузочное увеличение  $E/e'$  более 13 указывало на среднее диастолическое давление в ЛЖ более 15 мм. рт. ст. с чувствительностью 67% и специфичностью 95% [32]. Однако, некоторые исследователи, также изучавшие взаимосвязь инвазивно измеренного ДЗЛК и  $E/e'$  на высоте нагрузки, отмечали, что  $E/e'$  не является надежным маркером повышения ДЗЛК и не отражает в должной мере динамику изменения давления наполнения ЛЖ при нагрузке у пациентов с СНсФВ [113].

В литературе показано, что пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ после ИМ в условиях сохранной ФВ ЛЖ имеют худший прогноз (увеличивается смертность, частота повторных ИМ, декомпенсации ХСН) [161]. Более того, недавние исследования показали, что наличие диастолической дисфункции является более надежным маркером неблагоприятного долгосрочного прогноза у пациентов после ИМ в сравнении с ФВ ЛЖ [196]. Таким образом, представляется важным уточнение характера взаимоотношений систолической и диастолической функций сердца в раннем постинфарктном периоде.

## 1.2. Диагностическая и прогностическая значимость диагностики патологических зубцов Q на электрокардиограмме после инфаркта миокарда

Случаи инфаркта миокарда традиционно классифицируются как ИМ с формированием патологических зубцов Q и ИМ без формирования патологических зубцов Q [37]. На настоящий момент, клинические рекомендации по лечению и диагностике инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) от 2020 года рекомендуют к применению классификацию, основанную на наличии и отсутствии стойкого подъема сегмента ST, а отражение наличия сформированных патологических Q зубцов электрокардиограммы (ЭКГ) является факультативным [13]. Считается, что наличие патологических Q зубцов на электрокардиограмме является признаком трансмурального повреждения миокарда, однако работы с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца продемонстрировали наличие трансмурального поражения миокарда у пациентов с ИМ без зубцов Q в трети случаев передних инфарктов миокарда [189]. В литературе отмечено, что образование патологических зубцов Q на ЭКГ ассоциировано с увеличением внутрибольничной и одногодичной летальности в сравнении с пациентами у кого не было выявлено патологических Q зубцов после ИМ [71]. В течение последних десятилетий прогноз пациентов с ИМпST значительно улучшился ввиду превалирования первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и фармакоинвазивного подхода над изолированной тромболитической терапией в клинической практике [130], это позволило снизить частоту возникновения трансмуральных инфарктов миокарда. Тем не менее, даже после своевременного первичного ЧКВ пациенты с Q-инфарктом имеют повышенный риск смерти и кардиоваскулярных осложнений [122]. В целом, многочисленные работы демонстрируют, что наличие патологических зубцов Q после ИМ коррелирует с более выраженным миокардиальным повреждением, более низкой постинфарктной ФВ ЛЖ [55; 146; 150].

Редкие работы демонстрируют влияние наличия Q-ИМ на результаты нагру-

зочного тестирования после инфаркта миокарда. Так Miranda С.Р. et al. (1991) показали, что наличие патологических Q-зубцов на ЭКГ после ИМ не ассоциировано с частотой выявления признаков остаточной ишемии после нагрузочного теста [156]. Недостаточно изучен вопрос характера взаимосвязи диастолической дисфункции и наличия Q-ИМ: по данным Черноземовой А.В. и соавт. (2009), частота встречаемости ДД у пациентов, перенесших Q-инфаркт достигает 100%, однако диастолический стресс-тест для определения реального постнагрузочного давления наполнения в данном исследовании не проводился [25]. В доступной литературе данные о диастолическом стресс тесте в контексте наличия или отсутствия патологических зубцов Q представлены в недостаточном объеме.

Таким образом, до сих пор вопрос взаимосвязи наличия Q-ИМ и диастолической дисфункции остается наименее изученным, а сами результаты представляются неполными ввиду недостаточного использования нагрузочного тестирования для выявления постнагрузочной систолической и диастолической дисфункций.

Требуют изучения и уточнения выраженность и характер структурно-функционального ремоделирования постинфарктного миокарда в зависимости от наличия Q-ИМ.

### 1.3. Гипертрофия левого желудочка и постинфарктный миокард

Современные исследования свидетельствуют, что распространенность артериальной гипертензии у пациентов с ИБС превышает 80% [28], а наличие гипертрофии левого желудочка отягчает течение ИБС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [136; 163; 190]. Несмотря на наличие ГЛЖ у, приблизительно, трети пациентов, перенесших ИМ [162], причинно-следственная связь между ГЛЖ и худшим прогнозом у пациентов с ИМ остается до конца неизученной. Тема взаимосвязи гипертрофии левого желудочка и ишемической болезни сердца имеет особую

ценность ввиду значимого увеличения потребности миокарда в кислороде в условиях его гипертрофии [63]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что животные с ГЛЖ имеют большую степень повреждения миокарда некрозом после ИМ [33; 125]. Роль ГЛЖ относительно объема поврежденного миокарда была ограниченно изучена у пациентов с ИМпST [127], а данные относительно взаимоотношений между ГЛЖ и микрососудистым поражением коронарных артерий и постинфарктной дисфункцией миокарда практически не изучены.

Оценка выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка до сих пор остается дискуссионным вопросом эхокардиографии. Существует несколько основных методов для оценки массы левого желудочка: М-режим, оценка в двухмерном режиме и трехмерном режиме. Каждый метод имеет свои недостатки, преимущества и ценность в зависимости от клинической ситуации. В случае наличия структурной кардиальной патологии оценка в двухмерном режиме имеет преимущество над оценкой в М-режиме [165]. Следует отметить, что количество исследований, в которых проводился расчет индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в 2D-режиме, меньше в сравнении с линейным М-режимом. В последних рекомендациях американского общества эхокардиографии 2015 года показано, что оценивать ММЛЖ в М-режиме следует, предпочтительно, у лиц с неизменной формой левого желудочка, в других случаях оценка с помощью 2D режима (формулы «площадь-длина», «усеченный эллипсоид») имеет большую целесообразность [164].

Степень выраженности ГЛЖ определяется с помощью массы миокарда левого желудочка индексированной на площадь поверхности тела (ИММЛЖ) и, учитывая такой параметр как относительная толщина стенки, выделяют два вида ГЛЖ: концентрическую и эксцентрическую [31], при неувеличении ИММЛЖ, но увеличенной относительной толщиной стенки (ОТС) выделяют концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) как отдельный тип геометрии левого желудочка.

В единичных исследованиях описывается прогностическая роль типа геометрии ЛЖ при неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях. Так, китайское про-



спективное исследование, включавшее 9940 пациентов, выявило ассоциацию концентрической гипертрофии левого желудочка (КГЛЖ), эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ЭГЛЖ) и даже КРЛЖ с увеличенным риском развития ИБС и инсульта [83]. Частичные совпадения результатов были выявлены в другом исследовании, где было показано, что больные ИБС с КГЛЖ и ЭГЛЖ имеют повышенный риск сердечно-сосудистой смерти, за исключением пациентов с КРЛЖ, где такой связи выявлено не было [109]. Авторы данной работы указывают на бóльшую прогностическую силу ММЛЖ в сравнении с относительной толщиной стенки ЛЖ в отношении сердечно-сосудистой смертности. По данным литературы, КГЛЖ выделяется как наиболее неблагоприятный тип геометрии ЛЖ относительно прогноза после ИМ, причем увеличение ОТС имело ассоциацию с риском сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от степени увеличения ИММЛЖ [162].

Касаясь вопроса взаимосвязи геометрии ЛЖ и сердечной недостаточности следует упомянуть очередное Фремингемское исследование, где было продемонстрировано, что КГЛЖ и ЭГЛЖ имеют наиболее неблагоприятный прогноз в отношении развития СН в сравнении с КРЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ [137]. В другом исследовании показано пропорциональное увеличение риска развития сердечной недостаточности при увеличении массы миокарда левого желудочка [138], следует отметить, что в работах отечественных исследователей имеются ограниченные сведения о связи типа геометрии ЛЖ с постинфарктной миокардиальной дисфункцией [19].

В литературе существуют противоречивые данные относительно ФВ ЛЖ у пациентов с ГЛЖ и без ГЛЖ. Встречаются экспериментальные работы на крысах, перенесшими ИМ после лигирования коронарных артерий, где описаны более низкие значения ФВ ЛЖ совместно с увеличенными КСО, КДО в условиях наличия ГЛЖ [90]. Некоторые исследователи не выявили значимых различий по ФВ ЛЖ измеренной с помощью МРТ и трансторакальной эхокардиографии у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST [127], другие работы демонстрируют более низкую ФВ ЛЖ у пациентов с ГЛЖ исходно и спустя 3 месяца наблюдений [136].

В литературе имеются ограниченные сведения о взаимосвязи различных конфигураций левого желудочка и диастолической дисфункции у пациентов с ИБС. В единичных исследованиях показано, что пациенты с ГЛЖ имеют увеличенное давление наполнения ЛЖ и более продвинутые стадии ДД [34], однако доля пациентов с ИБС в этом исследовании была сравнительно небольшая (20%). Таким образом, требует уточнения характер взаимосвязи конфигурации ЛЖ и выраженности диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ.

#### 1.4. Эпикардальное ожирение и ишемическая болезнь сердца

Эпикардальный жир (ЭЖ) представляет собой белую висцеральную жировую ткань, располагающуюся между непосредственно миокардом и висцеральным перикардом и составляющую около 20 % от их общей массы (вес ЭЖ в среднем 50 г) [194]. ЭЖ фактически является полноценной гормонпродуцирующей тканью, инкретирующей в кровь такие вещества, как ФНО-альфа, активатор плазминогена 1, IL-6, IL-1b, лептин, адипонектин, ангиотензин II, свободные жирные кислоты, адреномедуллин [6; 152], которые участвуют в процессах атерогенеза, воспаления, ремоделирования и фиброза миокарда. Многие исследования демонстрируют взаимосвязь эпикардального ожирения и ИБС. Так, по мнению Eroglu S. et al. (2009), выраженность коронарного атеросклероза (по данным ангиографии) ассоциирована с большими значениями толщины ЭЖ [99]. В исследовании, сравнивающем объем эпикардальной жировой ткани у пациентов с разными формами ИБС, было продемонстрировано, что пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют значимо больший объем эпикардального жира в сравнении с пациентами со стабильной ИБС ( $118 \pm 44$  мл и  $101 \pm 41$  мл,  $p = 0,019$ ) [187]. Хотя большинство исследований указывают на положительную корреляцию эпикардального ожирения и наличия ИБС, существуют исследования, демонстрирующие отсутствие значимой ассоциации между объемом ЭЖТ и наличием коронарного атеросклероза

[132].

В литературе также показано, что эпикардальное ожирение связано не только с коронарной болезнью сердца, а также с выраженностью сердечной недостаточности [115], однако эти данные носят противоречивый характер. Woerden G. et al. (2022) продемонстрировали, что объем ЭЖТ измеренной с помощью МРТ коррелирует с худшим прогнозом у пациентов с ХСН с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ [93], другое исследование также демонстрирует более выраженное эпикардальное ожирение у пациентов с ХСН с низкой ФВ [145]. Однако, в литературе встречаются противоположные мнения: Naykowsky M.J. et al. (2018) показали, что пациенты с ХСН с сохраненной ФВ имеют значимо более тонкую прослойку эпикардальной жировой ткани по сравнению со здоровыми лицами [167], в другом исследовании было продемонстрировано что пациенты с ишемической и дилатационной кардиомиопатиями со сниженной ФВ имеют на 30% меньший объем эпикардальной жировой ткани по сравнению с здоровыми добровольцами [94], Jin X. et al. (2022) выявили большие значения ЭЖТ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ в сравнении с ХСН с низкой и промежуточной ФВ [97]. Эти противоречивые данные вызывают особый интерес в контексте относительно недавних сведений о так называемом «парадоксе ожирения», когда было выявлено, что некоторые подгруппы пациентов с ХСН и ожирением имеют лучший прогноз в сравнении с пациентами без ожирения [147].

Вопрос взаимосвязи эпикардального жира и структурно-функциональных параметров сердца остается дискуссионным. Nerlekar N. et al. (2018) показали, что толщина эпикардального жира ассоциирована с более выраженной дилатацией камер сердца и диастолической дисфункцией, но взаимосвязи с систолической функцией левого желудочка выявлено не было [43]. В другом исследовании было продемонстрировано, что большие значения ЭЖТ ассоциированы с худшей систолической функцией ЛЖ и худшим прогнозом у пациентов с ФВ ЛЖ более 50%, однако пациенты с ФВ ЛЖ менее 50% имели меньшие значения ТЭЖ по сравнению как с лицами с сохраненной ФВ, так и здоровыми добровольцами [97].

Влияние эпикардального и перикардального жира на миокард можно рассматривать с двух позиций: физической и биохимической. Одни исследования предполагают, что механическая компрессия жировой тканью левого желудочка в большей степени вызывает увеличение давления наполнения и усугубление диастолической дисфункции [154], другие указывают на провоспалительную активность жировой ткани [103]. В другом исследовании также было указано на более продвинутые стадии диастолической дисфункции, дилатацию левого предсердия у пациентов с большими значениями толщины эпикардального жира [102].

Исследование толщины ЭЖ с помощью трансторакальной эхокардиографии является валидным методом оценки выраженности висцерального ожирения [27]. Установлена высокая корреляционная связь ( $r = 0,910$ ,  $p = 0,001$ ) толщины эпикардального жира (ТЭЖ), измеренной с помощью ЭхоКГ, с объемом эпикардальной жировой ткани, оцененным с помощью МРТ [208]. Показано, что ТЭЖ достоверно репрезентует степень выраженности висцерального ожирения [27]. В то же время определение ТЭЖ является сравнительно простым и доступным методом. Более того, все чаще встречаются предложения о включении измерения ТЭЖ в стандартный протокол проведения эхокардиографии [26].

На данный момент отсутствует стандартизованная градация и методика диагностики эпикардального ожирения, однако в литературе встречаются данные о том, что ТЭЖ  $> 4$  мм, измеренная в диастолу, предсказывают наличие коронарного атеросклероза с чувствительностью 83% и специфичностью 72% [170]. В другом исследовании, включавшем 527 пациентов, было показано, что наличие ТЭЖ  $> 3$  мм, измеренной с помощью трансторакальной эхокардиографии, является независимым фактором риска ИБС (ОШ 3,357; 95% ДИ: 2,17-5,17,  $p < 0,001$ ) [173]. По данным М. Toufan (2012), наличие ТЭЖ за правым желудочком более 10 мм и более 8 мм в области верхушки имеет чувствительность около 70% в предсказании наличия коронарного стеноза более 50% [186]. В другом исследовании описано, что толщина эпикардального жира более 5 мм с чувствительностью 84% и специфичностью 71% прогнозирует наличие метаболического синдрома [67].

Таким образом, учитывая противоречивые и неполные данные литературы,

требует уточнения характер взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с ИБС и степени выраженности эпикардального ожирения.

### 1.5. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и структурно-функциональное ремоделирование миокарда

Известно, что процессы воспаления играют важную роль в процессе развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [1]. Последние годы растет интерес к изучению новых сывороточных биомаркеров, играющих важнейшую роль в процессах воспаления при различных состояниях - ожирение, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и в том числе атеросклероз [201]. Одним из таких биомаркеров является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), который стимулирует формирование новых сосудов и способствует образованию нового сосудистого русла, а его экспрессия, чаще всего в ответ на гипоксию, имеет протективную роль при некрозе тканей [45]. Фактор роста эндотелия сосудов представляет собой гомогенный димерный гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 45 кДа. VEGF опосредует образование новых кровеносных сосудов во время ангиогенеза путем активации рецептора VEGF. Рецептор 2 VEGF экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток сосудов и оказывает митоген-активирующее и антиапоптотическое действие посредством внутриклеточных путей передачи сигнала, таких как фосфолипаза С-гамма (PLC- $\gamma$ )/протеинкиназа С (ПКС), фосфоинозитид 3 пути -киназы (PI3K) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [38].

Диагностическое и прогностическое значения содержания VEGF при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы до настоящего времени исследованы недостаточно. При атеросклеротических процессах, таких как хроническая коронарная болезнь сердца, выраженный периферический атеросклероз, ангиогенез может служить компенсаторным механизмом для купирования ишемии мио-

карда; таким образом, VEGF, вероятно, играет защитную роль при данных заболеваниях. Однако, в результате неоангиогенеза, атеросклеротические бляшки могут увеличиваться, дестабилизироваться и становиться все более склонными вызывать сердечно-сосудистые катастрофы. Это было показано в эксперименте на кроликах: при введении экзогенного сосудисто-эндотелиального фактора роста наблюдалось прогрессирование атеросклероза [38].

По мнению ряда исследователей, пациенты с ИБС имеют достоверно большую сывороточную концентрацию VEGF в периферической крови [4; 61], особенно в случае наличия острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [108; 178]. В экспериментальных работах показана связь ишемии миокарда с увеличением концентрации VEGF в зоне непосредственного некроза [207], что некоторые авторы связывают с кардиопротективным эффектом VEGF [53]. Как правило, между коронарными артериями существует несколько анастомотических ветвей диаметром 20–350 мкм, которые являются потенциальными каналами между нормальными коронарными артериями и не являются открытыми [61], когда стеноз коронарных артерий превышает 70%, эти анастомозы раскрываются и постепенно превращаются в коллатеральное кровообращение [61]. Образование коллатерального кровообращения включает пролиферацию эндотелиальных клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса и агрегацию лейкоцитов, и VEGF играет важную роль в этих процессах [124]. Следовательно, определение содержания VEGF, вероятно, может отражать активность формирования коронарного коллатерального кровообращения.

Сведения о взаимосвязи между миокардиальной дисфункцией и содержанием VEGF у пациентов с ИБС ограничены и противоречивы. Лишь в единичных работах указывается на низкие значения VEGF при застойной сердечной недостаточности с низкой ФВ, однако достоверной корреляционной связи VEGF и ФВ ЛЖ или концентрацией натрийуретических пептидов выявлено не было [69]. Другие авторы указывают, что пациенты после ОКС с уровнем VEGF выше медианного имели значимо более высокую смертность [204].

Таким образом, повышенное содержание VEGF может указывать как на уже

развитую коллатеральную сеть сосудов миокарда исходно, так и на активированный после перенесенного ИМ процесс неоангиогенеза ввиду коронарной недостаточности.

Известно, что эпикардальная жировая ткань играет важную роль в развитии коронарного атеросклероза [98], однако до настоящего времени взаимосвязь VEGF и эпикардального ожирения не определена. Как известно, висцеральная жировая ткань (в частности эпикардальная), в отличие от подкожной, является активной инкретирующей тканью, которая самостоятельно выделяет в кровь ангиогенные факторы такие как VEGF, матриксные металлопротеиназы и т.п. [116]. Некоторые авторы, изучавшие содержание VEGF в различных тканях пациентов с ИБС, сообщают, что наибольшая концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста была выявлена в эпикардальной жировой ткани в сравнении с тимальной жировой тканью, подкожным жиром и даже периферической кровью [8]. Другие исследования показывают, что повышенные значения VEGF могут указывать на более выраженное эпикардальное ожирение [60]. В настоящее время роль VEGF в процессах воспаления до конца не определена, авторы некоторых исследований указывают на важную, но в то же время неоднозначную, роль VEGF как медиатора внутрисосудистого воспаления [206].

Особый интерес представляет изучение VEGF в качестве биомаркера компенсаторно-адаптационных и дезадаптационных механизмов ремоделирования миокарда. Наличие противоречивых данных в существующей научной литературе послужили основанием для проверки гипотезы о связи VEGF со структурно-функциональными изменениями постинфарктного миокарда.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Одномоментные исследования проведены в период с 2017 по 2020 гг. на базе кафедры факультетской терапии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновского государственного университета» и Центра артериальной гипертензии и кардиореабилитации ГУЗ «Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн» в соответствии с протоколом исследования одобренного Комитетом по этике Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Диагноз инфаркта миокарда у всех пациентов верифицирован согласно национальным клиническим рекомендациям, одобренных научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации [13; 28] и действующих на момент исследования рекомендаций Европейского кардиологического сообщества [29; 30].

Обследовано 94 пациента через 6 недель после острого инфаркта миокарда, средний возраст которых составил  $56,0 \pm 9,4$  года. Среди обследованных преобладали мужчины  $n=66$  (70,2%). Всем пациентам выполнялась первичная чрескожная транслюминальная балонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий.

У обследованных пациентов выявлены сопутствующие факторы кардиоваскулярного риска: курение, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Корригированная до целевых значений артериальная гипертензия встречалась в 79,8% процентах случаев ( $n=75$ ). 13 пациентов (13,8%) имели сахарный диабет 2-го типа (в стадии компенсации). Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.



Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов, перенесших острый инфаркта миокарда

Параметры, ед.	Пациенты после острого ИМ, n=94	
	Абсолютные цифры	Процентное соотношение
Мужской пол	66	70,2
Женский пол	28	29,8
Артериальная гипертензия	75	79,8
Сахарный диабет 2-го типа	13	13,8
Курение	35	37,2
Нормальная масса тела	22	23,5
Избыточная масса тела	40	42,5
Ожирение 1-ой степени	32	34,0
ИМ с формированием патологических зубцов Q	63	67,0
ИМ без формирования патологических зубцов Q	31	33,0
ХСН Функциональный класс I (NYHA)	56	59,6
ХСН Функциональный класс II (NYHA)	27	28,7
ХСН Функциональный класс III (NYHA)	11	11,7
ХСН I стадии	82	87,2
ХСН IIa стадии	12	12,8
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ )	65	69,1
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%)	22	23,4
ХСН с низкой ФВ ЛЖ ( $< 40\%$ )	7	7,5

**Примечания.** ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, NYHA – New York Heart Association.

Все пациенты находились на стандартной терапии согласно действующих на момент исследования европейских рекомендаций по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (2017) [30] и без подъема сегмента ST (2015) [29], рекомендаций по ведению пациентов с ИМ со стойким подъемом сегмента ST (2020) [13], с ИМ без стойкого подъема сегмента ST (2020) [15]. Терапию бета-блокаторами, ацетилсалициловой кислотой, статинами и ингибиторами АПФ получали 100% пациентов. В качестве второго антитромбоцитарного препарата 63,8 % пациентов (n=60) принимали клопидогрель, 21,2 % (n=20) принимали тикагрелор, 14,9 % (n=14) пациентов принимали прасугрель. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов получали 14,9% (n=14) пациентов. 10,6% (n=10) пациентов принимали петлевые диуретики.

Критерии включения пациентов в исследование: перенесенный острый инфаркт миокарда с последующим первичным ЧКВ, стадия ХСН I-IIA (по классификации Василенко В.Х. и Стражеско Н.Д.), ХСН ФК I-III функционального класса, низкая, промежуточная и сохраненная ФВ ЛЖ. Все пациенты подписывали информированное согласие на обследование.

Критерии исключения: повторный инфаркт миокарда; операция коронарного шунтирования в анамнезе; декомпенсация хронической сердечной недостаточности; умеренная, выраженная недостаточность (стеноз) клапанов сердца, фибрилляция предсердий, тяжелые нарушения ритма и проводимости; гипертрофическая кардиомиопатия; острые и обострения хронических заболеваний; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма в стадии обострения, анемия различного генеза, возраст старше 75 лет, патология костно-мышечной системы, препятствующей проведению нагрузочного тестирования.

Группа сравнения состояла из 27 здоровых добровольцев без соматической патологии, средний возраст составил  $51,4 \pm 2,4$  года, 17 мужчин и 10 женщин. У всех добровольцев производился забор крови и проводился стресс-тест по методике, описанной выше. Все добровольцы подписывали информированное согласие на исследование.

## 2.2. Дизайн исследования

Работа выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВО «Ульяновского Государственного Университета». Набор клинического материала осуществлялся на базе Центра артериальной гипертензии и кардиореабилитации ГУЗ «Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн» г. Ульяновска.

Исследование одномоментное, поперечное, наблюдательное.

Отбор пациентов, согласно критериям включения и исключения, осуществлялся во время прохождения пациентами программы кардиореабилитации в стационаре или в амбулаторных условиях. Если пациент полностью удовлетворял критериям включения и исключения и подписывал информированное согласие, то он участвовал в настоящем исследовании. В исследование было включено 94 пациента на 6 неделе постинфарктного периода, проходящих лечение в отделении реабилитации ГУЗ «Ульяновского областного клинического госпиталя ветеранов войн» г. Ульяновска или находящихся на амбулаторном лечении. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

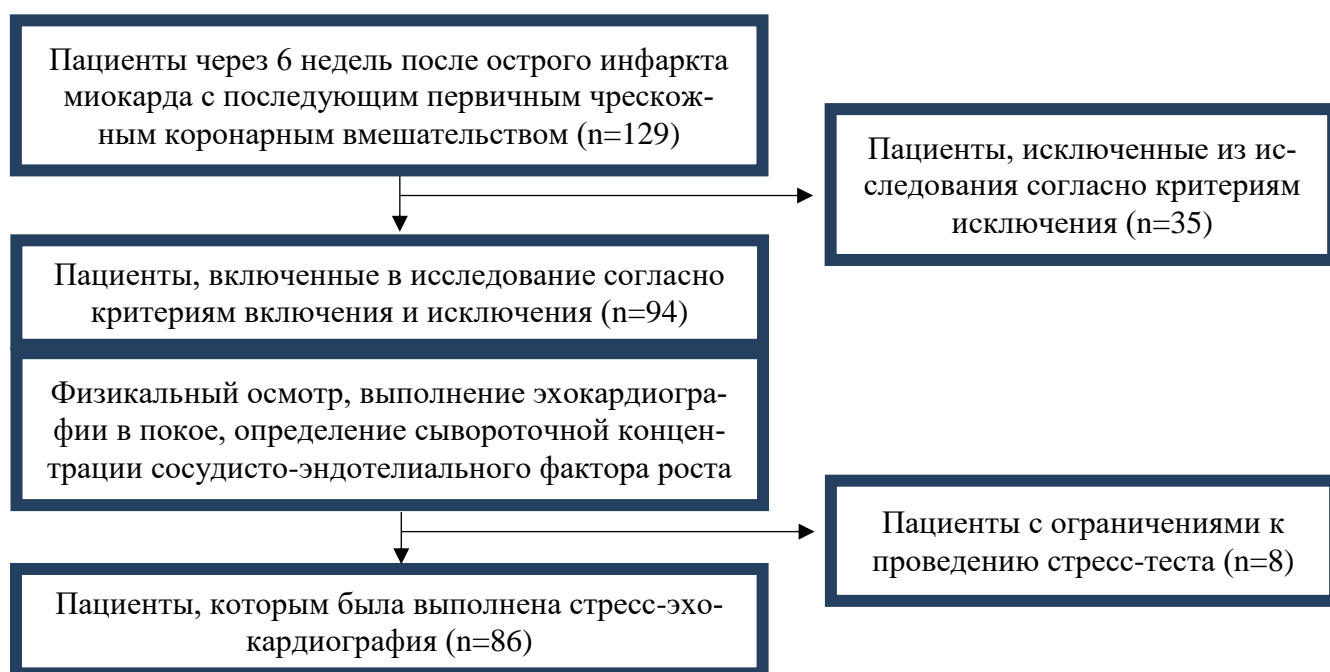


Рисунок 3 – Дизайн исследования

В связи с тем, что отсутствуют общепринятые градации и контрольные диапазоны толщины эпикардального жира и сывороточной концентрации VEGF, были дополнительно обследованы 27 здоровых добровольцев (группа контроля), соотносимых по возрасту с исследуемыми пациентами.

### 2.3. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем лицам, участвующим в исследовании, проводилась оценка клинического состояния (жалобы, анамнез, физикальный осмотр, записи амбулаторной карты). Произведено вычисление по формуле Кетле индекса массы тела (ИМТ):  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ , что было включено в антропометрическое исследование. Окружности талии и бедер измерялись в соответствии с протоколом сбора данных Всемирной Организации Здравоохранения: окружность талии измерялась в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости, окружность бедер определялась по наиболее выступающей точке ягодиц.

Сывороточные концентрации VEGF-A Вектор-Бест (Россия), (чувствительность: 10пг/мл, диапазон измерений: 0-2000 пг/мл оценивались с использованием набора реактивов на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия). Все образцы венозной крови для лабораторных анализов забирались утром натощак (после 12-часового голодания) из локтевой вены в вакуумную пробирку с активатором свертывания, с последующим центрифугированием (1500 оборотов в минуту) в течение 10 мин и аликвотированием в пластиковые пробирки.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате Toshiba SSA-660A (Япония) с датчиком 3,5 МГц в реальном масштабе в В- и М-режиме по стандартной методике. Фракцию выброса левого желудочка в покое и после нагрузки определяли с помощью бипланового модифицированного метода Симпсона (метод

суммации дисков). Линейно-объемные параметры (конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), КДО, КСО, ФУ) определяли с помощью В-режима по стандартной методике. УО определяли с помощью расчета диаметра выносящего тракта ЛЖ и интеграла скорости потока. ММЛЖ определяли с помощью метода Симпсона в конце диастолы по формуле площадь  $\times$  длина (AL). Пороговыми значениями для выявления гипертрофии левого желудочка являлись индексированная ММЛЖ  $\geq 103$  г/м<sup>2</sup> для мужчин,  $\geq 89$  г/м<sup>2</sup> для женщин. Нормальная геометрия ЛЖ верифицировалась при наличии нормальных значений ИММЛЖ и ОТС  $\leq 0,42$ , КРЛЖ – при нормальных значениях ИММЛЖ и ОТС  $> 0,42$ , КГЛЖ – при повышенных значениях ИММЛЖ и ОТС  $> 0,42$ , ЭГЛЖ – при повышенных значениях ИММЛЖ и ОТС  $\leq 0,42$ . Оценку локальной сократимости проводили по 4-бальной шкале 16-сегментарной модели с расчетом индекса нарушения локальной сократимости. Индекс рассчитывался как отношение суммы баллов нарушения локальной сократимости каждого сегмента левого желудочка к количеству анализируемых сегментов: нормокинез — 1 балл; гипокинез — 2 балла, акинез — 3 балла, дискинез — 4 балла. Толщина эпикардального жира определялась как эхонегативное пространство между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда, визуализировался за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме с использованием парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы.

Нагрузочное тестирование проводили на подвижной ленте по методике непрерывно возрастающих нагрузок на тредмиле Valiant 2 срет (Нидерланды) с использовался модифицированного протокола Bruce при ступенчатым наращиванием нагрузки каждые 3 минуты путем увеличения скорости и угла наклона движения ленты. Критериями прекращения пробы были: частота сердечных сокращений 120 уд/мин или 75% от максимума для данного возраста, появление ангинозного приступа или выраженной одышки, снижение ST на  $\geq 1$  мм, 3 и более последовательных желудочковых экстрасистол (пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии) [14]. В процессе проведения стресс-теста у 8 пациентов были выявлены противопоказания (тромб в левом желудочке, неконтролируемая гипертензия при

нагрузке, заболевания мышечно-суставной системы), данные пациенты были отстранены от нагрузочного тестирования.

Параметры диастолической дисфункции определялись с помощью трансмитральной доплерографии, тканевой доплерографии в соответствии действующими рекомендациями ASE/EACVI от 2016 года [166].

Методы статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ STATISTICA 12, MedCalc 22 и Microsoft Excel. Результаты представлены как Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — доверительный интервал. Качественные показатели представлялись в виде доли (%) от общего числа больных по выборке или в соответствующей группе. Для сравнения показателей двух групп использовались тест Вилкоксона, тест Манна–Уитни и его модификация U-тест Манна–Уитни, для выявления различий в двух связанных выборках применялся критерий знаков (Sign test). Корреляционный анализ непараметрических данных проводился с использованием критерия Kendall tau. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Площадь под ROC-кривой определялась по DeLong et al. (1988) с использованием индекса Юдена для определения оптимальной пороговой точки.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Систолическая дисфункция у пациентов в постинфарктном периоде

Основным интегральным параметром, характеризующим функцию левого желудочка, является фракция выброса левого желудочка [140], именно эта характеристика лежит в основе выбора терапии сердечной недостаточности в современных лечебных алгоритмах. В рамках нашего исследования пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ ( $> 50\%$ ) составили 69,1% ( $n=65$ ), с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) – 23,4% ( $n=22$ ), низкую ФВ ЛЖ ( $< 40\%$ ) имели 7,5% пациентов ( $n=7$ ).

В чешском исследовании 2022 года на 1593 пациента после впервые возникшего инфаркта миокарда [195] было показано, что на момент выписки из стационара около 47% имели сохраненную ФВ ЛЖ, 31% - промежуточную и 22% низкую, при измерении ФВ ЛЖ в динамике через 3 месяца половина пациентов с исходно низкой ФВ ЛЖ имели ФВ  $> 40\%$ . Авторы данной работы отмечают фибрилляцию предсердий как один из основных факторов, ассоциированных с невозстановлением ФВ ЛЖ, в нашей работе фибрилляция предсердий была критерием исключения. По данным другой работы, фракция выброса левого желудочка менее 35% после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST выявляется в 10% случаев [159]. Таким образом, в рамках нашего исследования, своевременная реваскуляризация и хорошая приверженность к терапии сопровождалась сохранением сократимости левого желудочка. Структурно-функциональные параметры сердца в контексте ответа постинфарктного миокарда на физическую нагрузку представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Стресс-эхокардиографическая характеристика пациентов на 6 неделе постинфарктного периода (Me [Q25; Q75])

Параметр, ед.	До ФН (n=86)	После ФН (n=86)	p value
ФВ ЛЖ, %	55,5 [49,5; 58,1]	53,8 [47,1; 57,7]	0,037
КДР, мм	53,0 [50,9; 55,8]	55,0 [52,0; 57,0]	0,01
КДО, мл	135,3 [123,2; 152,4]	147,4 [129,5; 160,0]	< 0,01
КСО, мл	58,1 [49,5; 67,6]	63,1 [55,2; 76,3]	< 0,01
УО, мл	76,1 [67,1; 84,3]	79,0 [66,1; 86,9]	0,60
ИНЛС	1,25 [1,13; 1,50]	1,31 [1,19; 1,63]	0,04

**Примечания.** ФН – физическая нагрузка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолической размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости.

Как видно из таблицы 2, физическая нагрузка сопровождалась значимым уменьшением ФВ ЛЖ сразу после физической нагрузки на фоне увеличения КДР, КДО и КСО в отсутствие статистически значимой динамики изменения ударного объема левого желудочка.

Согласно данным ряда исследований, КСО, по сравнению с ФВ ЛЖ, может быть более чувствительным маркером систолической дисфункции в ситуации, когда контрактильный резерв не может соответствовать возрастающему физиологическому запросу при физической нагрузке, а постнагрузочное увеличение КСО сопровождается увеличением риска смерти в 2,1 раза вне зависимости от ФВ ЛЖ [123].

Известно, что ФВ ЛЖ при стресс-тесте обычно используется для стратификации риска, что, однако, не всегда может адекватно отражать состояние контрактильного резерва миокарда [123]. Наши данные согласуются с данными литературы указывающими, что снижение постнагрузочной ФВ ЛЖ в большей степени вызвано постнагрузочной дилатацией левого желудочка, а не снижением ударного объема [48; 70; 123]. Подтверждением этого факта является и отсутствие снижения УО после нагрузки у пациентов в рамках нашего исследования.



Тем не менее, до настоящего момента не ясен генез увеличения КДО и КСО после нагрузки, является ли это физиологической реакцией компенсации сердца на физическую нагрузку или патофизиологическим процессом. Объяснение постнагрузочного увеличения КСО в качестве маркера преходящей ишемии миокарда подтверждается классическими стресс-эхокардиографическими работами с добутамином [73]. В рамках нашего исследования эта гипотеза подтверждается значимым увеличением ИНЛС после нагрузки.

### 3.2. Диастолическая дисфункция у пациентов в постинфарктном периоде

В ходе исследования было выявлено, что пациенты после ИМ имели больший объем индексированного объема левого предсердия и отношение  $E/e'$  в сравнении с контрольной группой (Таблица 3). Пороговые значения уровня значимости различий по  $E/e'$  наиболее вероятно обусловлены относительно небольшой группой контроля. Пациенты имели более низкую усредненную скорость раннего диастолического движения кольца митрального  $e'$  по сравнению с контрольной группой, что указывало на сниженную способность к диастолическому расслаблению ЛЖ у пациентов после ИМ.

Таблица 3 - Параметры, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ и контрольной группы (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты после ИМ (n=86)	Контрольная группа (n=27)	p value
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,5 [25,5; 31,7]	20,3[18,4; 22,9]	<0,01
E/A	0,90 [0,72; 1,12]	0,97 [0,88; 1,22]	0,35

Параметры, ед.	Пациенты после ИМ (n=86)	Контрольная группа (n=27)	p value
E, см/с	65,1 [57,4; 79,8]	72,1 [63,8; 89,4]	0,18
E/e`	8,13 [6,84; 9,58]	6,34 [5,10; 7,32]	0,05
e`, см/с	8,80 [7,00; 10,30]	13,19 [10,70; 14,10]	<0,01
DT, мс	179 [163; 208]	179 [175; 188]	0,91
IVRT, мс	83 [71;92]	75 [67; 79]	0,10
TR Vmax, м/с	2,15 [1,90;2,44]	2,12 [1,82; 2,40]	0,67

**Примечания.** ИМ – инфаркт миокарда, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Обращало на себя внимание наличие у 29,1% пациентов (n=25) ФВ менее 50%, 70,9% (n=61) - более 50%. Согласно международных рекомендаций 2016 года по диагностике диастолической дисфункции [166], пациенты со сниженной ФВ ЛЖ по умолчанию имеют диастолическую дисфункцию, распределение по типам представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение типов диастолической дисфункции у пациентов с ФВ ЛЖ менее 50%

Группа пациентов	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Пациенты с ФВ < 50% (n=25)	80,0% (n=20)	8,0% (n=2)	12,0% (n=3)

Как видно из таблицы 4, большинство пациентов (80%) со сниженной ФВ ЛЖ имели 1 тип диастолической дисфункции.

Диагностика ДД у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ является более сложной задачей. Согласно данным литературы, пациенты с патологическими типами гипертрофии ЛЖ имеют диастолическую дисфункцию как минимум 1-ого типа [166]. В рамках нашего исследования 21 пациент (34,4%) с сохранной ФВ имели концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ, из них 19 пациентов имели 1 тип ДД, 2 пациента – 2-ой тип.

Изучение диастолической функции у пациентов с сохранной ФВ без ГЛЖ показало наличие ненарушенной диастолической функции у 95,0% пациентов (38 пациентов), 5,0% (2 пациента) имели неопределенный результат, что, возможно, обусловлено своевременной реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии и отсутствием выраженного ремоделирования ЛЖ со значимым увеличением давления в левом предсердии у пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации через 6 недель после ИМ.

Таким образом, согласно алгоритмов текущих клинических рекомендаций, 38 пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ (62,3%) имели ненарушенную диастолическую функцию ЛЖ, 19 пациентов (31,1%) имели ДД 1-го типа, 2 пациента (3,3%) – 2 тип ДД, 2 пациента (3,3%) имели неопределённый результат.

Учитывая существующую неопределённость в трактовке рекомендаций по оценке диастолической дисфункции при ИМ, вызывал сомнение факт отсутствия диастолической дисфункции у большинства пациентов с нормальной ФВ с верифицированной ИБС и очагового постинфарктного кардиосклероза в анамнезе. Это потребовало изучение диастолической дисфункции с использованием диастолического стресс-теста в рамках нашего исследования.

В эпоху распространенности своевременной реперфузионной терапии большую часть пациентов после ИМ представляют пациенты с сохранной ФВ, поэтому существенный интерес представляет изучение различий в характеристике диастолической функции ЛЖ пациентов с  $ФВ \geq 50\%$  и  $ФВ < 50\%$ . Эхокардиографическая характеристика пациентов с разной ФВ представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Параметры диастолической функции до и после нагрузки у пациентов после ИМ с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты с ФВ $\geq$ 50% (n=61)		Пациенты с ФВ < 50% (n=25)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	29,4 [27,9; 36,3]	–	28,4 [24,5; 31,5]	–
Е/А	0,95 [0,80; 1,14]	0,94 [0,79; 1,17]	0,72 [0,59; 1,08]	0,79 [0,67; 1,12]
Е, см/с	67,0 [60,0; 80,0]	74,6 [66,7; 87,8]	57,4 [53,0; 72,1]	72,1 [54,2; 83,0]
Е/е`	8,01 [6,62; 9,67]	8,81 [6,77; 9,60]	8,20 [6,84; 8,92]	7,72 [7,08; 12,80]
е`, см/с	9,1 [7,4; 11,3]*	9,0 [7,7; 11,3]*	7,2 [6,4; 9,8]*	6,9 [6,3; 9,7]*
IVRT, мс	83 [71; 92]	79 [71; 90]	79 [63; 88]	75 [63; 88]
TR Vmax, м/с	2,16 [1,78; 2,44]	2,41 [2,13; 2,67]	2,08 [1,94; 2,44]	2,25 [2,14; 2,56]

**Примечания.** \* - статистически значимые различия между подгруппами с различной ФВ ( $p < 0,05$ ), ИМ – инфаркт миокарда, ФН – физическая нагрузка, ФВ – фракция выброса, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, е` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Как видно из таблицы 5, пациенты со сниженной ФВ ЛЖ имели достоверно более низкую усредненную скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана, что согласуется с данными литературы [89], где показано что е` снижается у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ИМ, особенно если место инфаркта близко к точке измерения е`.

Таким образом, большинство пациентов после перенесенного ИМ после своевременной реваскуляризации имели невыраженную диастолическую дисфункцию, либо давление наполнение левого желудочка и давление в левом предсердии в рамках нормальных значений. В клинической практике в неопределённых случаях с целью для выявления скрытой ДД проводится диастолический стресс-тест (ДСТ), представляющий собой разновидность трансторакальной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой, позволяющий выявить признаки по-

вышения среднего давления в левом предсердии во время нагрузки. Согласно недавним европейским рекомендациям по диагностике СНсФВ проведение ДСТ является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [5].

Динамика основных параметров, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка пациентов после ИМ, представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Параметры диастолической функции ЛЖ после физической нагрузки (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты после ИМ (n=86)		Контрольная группа (n=27)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
E/A	0,90 [0,72; 1,12]	0,90 [0,77; 1,16]	0,97 [0,88; 1,22]	0,96 [0,79; 1,04]
E, см/с	65,1 [57,4; 79,8]	75,3 [66,4; 87,4]	72,1 [63,8; 89,4]	81,7 [68,1; 86,2]
E/e`	8,13 [6,84; 9,58] <sup>#</sup>	8,40 [7,07; 9,62] <sup>*</sup>	6,34 [5,10; 7,32] <sup>#</sup>	5,59 [5,32; 8,30] <sup>*</sup>
e`, см/с	8,80 [7,00; 10,30] <sup>*</sup>	8,49 [7,20; 10,80] <sup>*</sup>	13,19 [10,70; 14,10] <sup>*</sup>	13,20 [13,30; 14,30] <sup>*</sup>
DT, мс	179 [163; 208]	176 [167; 196]	179 [175; 188]	188 [183; 196]
IVRT, мс	83 [71; 92]	79 [71; 88] <sup>*</sup>	75 [67; 79]	67 [58; 67] <sup>*</sup>
TR Vmax, м/с	2,15 [1,90; 2,44]	2,36 [2,14; 2,63]	2,12 [1,82; 2,40]	2,33 [2,06; 2,56]

**Примечания.** <sup>\*</sup>, <sup>#</sup> - статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ), ИМ – инфаркт миокарда, ФН – физическая нагрузка, E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Проведенная стресс-эхокардиография (Таблица 6) у пациентов выявила большее давление наполнения ЛЖ (E/e`), увеличенное время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и меньшую усредненную пиковую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e`) по сравнению с контрольной группой. У контрольной группы ухудшения параметров диастолической функции до и после ФН не отмечалось. Наши данные подтверждаются результатами исследований ряда

авторов, наблюдавших у здоровых лиц отсутствие изменений диастолического давления наполнения ЛЖ, что связано с большей эластичностью и лучшей релаксацией миокарда при физической нагрузке [151]. При нагрузке значительно повышается податливость левого желудочка, предположительно, за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования молекул титина [5], благодаря чему увеличивается «вместимость» желудочка, и он легко справляется с повышенной преднагрузкой. Способность сердца увеличивать объем своего наполнения при нагрузке без сопутствующего повышения давления наполнения называется диастолическим резервом.

Кроме того, у пациентов в нашем исследовании после диастолического стресс-теста отмечалась тенденция к увеличению пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ ( $E$ ) с 69,75 до 76,54 см/с ( $p = 0,07$ ), а учитывая отсутствие значимого уменьшения  $e'$  после нагрузки, можно предположить, что увеличение  $E/e'$  связано, в основном, с увеличением давления в левом предсердии, но не со сниженной способностью к расслаблению левого желудочка. Подтверждает этот довод больший индексированный объем левого предсердия у пациентов по сравнению с контрольной группой – 30,71 мл/м<sup>2</sup> и 20,49 мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Согласно данным литературы [5], критерием положительного ДСТ является доплеровское соотношение  $E/e' \geq 15$  на любой ступени нагрузки, однако точность диагностики СНсФВ существенно возрастает, если одновременно с этим максимальная скорость трикуспидальной регургитации превышает 3,4 м/с.

Исходно 3 пациента (3,5%) имели  $E/e'$  более 15, после проведения нагрузочного теста соотношение  $E/e'$  у данных пациентов значимо не изменилось, однако следует отметить, что все эти пациенты имели ФВ ЛЖ менее 40%, следовательно, диагноз сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ и диастолической дисфункции как минимум 1 типа не вызывал сомнений. Проведенный диастолический стресс-тест выявил значимое постнагрузочное повышение  $E/e'$  лишь у одного пациента (с 8,92 до 18,37), который также имел исходно сниженную ФВ (32%), а причиной прекращения нагрузки было нарастание одышки на второй ступени теста. Согласно данным литературы, у пациентов со сниженной ФВ  $E/e'$  хорошо коррели-

рует с инвазивно измеренным ДЗЛК ( $r = 0,74$ ), однако эта связь ослабевает на высоте проведения ФН ( $r = 0,57$ ) и  $E/e'$  становится менее надежным маркером повышения давления наполнения при нагрузке [197]. В рамках нашего исследования лишь 11% пациентов имели ХСН III функционального класса, большинство из которых имели сниженную ФВ ЛЖ.

Согласно методическим рекомендациям, диастолический стресс тест предлагается к применению, по большей части, пациентам с подозрением на СНсФВ, нежели с систолической дисфункцией [166]. Подробная эхокардиографическая характеристика пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ до и после ФН представлена в вышеприведенной таблице 5.

Как видно из вышепредставленной таблицы 5, стресс-тест не показал достоверных изменений параметров диастолической функции после ФН у пациентов с сохраненной ФВЛЖ, что может указывать на относительно хорошие диастолические резервы сердца, которые обеспечивают адекватный ответ на физическую нагрузку у данной когорты пациентов. Согласно индивидуальным критериям положительного результата ДСТ (увеличение  $E/e'$  более 15) ни один из пациентов данной подгруппы не имел положительного результата. Повышения максимальной скорости трикуспидальной регургитации более чем 3,4 м/с не было выявлено ни у одного из пациентов в исследовании как исходно, так и после проведения нагрузочного тестирования.

Учитывая вышеприведенные данные, можно заключить, что клиническая целесообразность рутинного проведения ДСТ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ после ИМ и начальными функциональными классами ХСН сомнительна. Пациентам после ИМ стресс-тест рекомендован для выявления резидуальной ишемии и контроля уровня ФН, при котором возникает значимое нарастание давления наполнения ЛЖ, что может быть использовано с целью прогноза и оценки эффективности проводимой терапии.

Таким образом, проведение ДСТ показало, что основная часть пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ после ИМ на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации имеет относительно сохранную диастолическую функцию сердца, которая

обеспечивает адекватный ответ на физическую нагрузку без значимого повышения давления наполнения ЛЖ. В целом, ДСТ ввиду своей относительной безопасности и невысокой стоимости рекомендован для пациентов с подозрением на СНсФВ и одышкой неопределенного происхождения с целью дифференциальной диагностики.

### 3.3. Дисфункция миокарда после острого инфаркта миокарда у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

По данным недавних мета-анализов, наличие избыточной массы тела и неморбидного ожирения ассоциированы со снижением смертности от всех причин в краткосрочном и долгосрочном периоде после инфаркта миокарда [50; 79], что позволяет автором некоторых работ предположить протективный эффект наличия повышенной массы тела вплоть до значений, соответствующих морбидному ожирению [50]. Относительно вопроса взаимоотношений ФВ ЛЖ и ИМТ в литературе встречаются противоречивые данные, так Joусе E. et al. (2017) выявили значимо более низкую ФВ ЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов с нормальной массой тела в сравнении с пациентами с избыточной массой тела, однако значимых различий между этими двумя подгруппами и пациентами с ожирением выявлено не было [171]. В другой работе продемонстрировано, что наличие избыточной массы тела и ожирения является маркером сниженной ФВ ЛЖ и предиктором ухудшения систолической функции левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, однако в данной работе доля пациентов с верифицированной ИБС была менее 10% [149]. Учитывая противоречивые данные литературы, не до конца изученный вопрос взаимоотношений индекса массы тела и структурно-функционального состояния постинфарктного миокарда был произведен сравнительный эхокардиографический анализ пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением (Таблицы 7 и 8).



Таблица 7 - Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода в зависимости от индекса массы тела (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Нормальная масса тела (n=22)	Избыточная масса тела (n=40)	Ожирение 1-ой степени (n=32)
ФВ ЛЖ, %	54,4 [39,6; 58,6]	55,1 [48,6; 58,4]	54,2 [49,5; 57,3]
КДР, мм	53,4 [50,0; 56,0]	52,5 [51,0; 55,0]	52,3 [51,0; 57,0]
КСР, мм	39,3 [35,5; 44,2]	36,8 [34,6; 39,2]	38,9 [36,5; 39,5]
КДО, мл	137,7 [118,2; 153,7]	132,4 [123,8; 147,4]	131,2 [123,8; 160,0]
КСО, мл	65,6 [51,7; 86,8]	56,7 [48,8; 65,4]	63,5 [55,1; 67,8]
УО, мл	74,2 [61,3; 78,5]	75,8 [66,1; 86,0]	73,5 [65,2; 84,8]
ФУ, %	26,0 [22,2; 33,2]	31,1 [27,5; 33,3]	29,9 [26,9; 34,0]
ИНЛС	1,56 [1,19; 1,88]	1,25 [1,13; 1,50]	1,31 [1,13; 1,44]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,4 [93,4; 132,9]	101,0 [91,0; 115,5]	105,8 [95,2; 120,9]
ОТС	0,417 [0,402; 0,438]	0,404 [0,377; 0,441]*	0,447 [0,404; 0,455]*
ТЭЖ, мм	3,0 [2,2; 3,4]*	3,6 [3,0; 4,7]*	4,9 [4,5; 5,5]*

**Примечания.** \* - статистически значимые различия между подгруппами ( $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, УО – ударный объем, ФУ – фракция укорочения, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ТЭЖ – толщина эпикардиального жира.

Как видно из таблицы 7, при оценке параметров систолической функции левого желудочка не было выявлено значимых различий между подгруппами с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением 1-ой степени. Были выявлены значимые различия между тремя подгруппами по толщине эпикардиального жира, которые характеризовались максимальными значениями в группе пациентов с ожирением 1-ой степени.

Таким образом, наши данные не согласуются с результатами исследователей, выявивших более выраженную систолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с ожирением, [171] и подтверждают данные исследователей не выявивших

различий [88]. В последнем упомянутом исследовании было продемонстрировано, что наличие ожирения у пациентов после впервые возникшего ИМ с подъемом сегмента ST не ассоциировано с наличием постинфарктной систолической дисфункции левого желудочка в отличие от диастолической [88]. Это явилось поводом для анализа диастолической функции сердца у пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением (Таблица 8).

Таблица 8 - Оценка диастолической функции у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода в зависимости от индекса массы тела (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Нормальная масса тела (n=22)	Избыточная масса тела (n=40)	Ожирение 1-ой степени (n=32)
E/A	0,99 [0,85; 1,09]	0,86 [0,71; 1,12]	0,90 [0,70; 1,12]
E, см/с	67,0 [59,5; 80,0]	63,2 [54,9; 75,3]	68,3 [60,0; 75,3]
E/e`	7,33 [5,93; 10,17]	8,13 [7,22; 9,02]	8,20 [7,36; 9,76]
e`, см/с	9,25 [6,93; 10,30]	8,20 [7,30; 10,71]	7,70 [7,00; 9,80]
DT, мс	177 [150; 215]	183 [163; 208]	179 [168; 208]
IVRT, мс	79 [69; 83]	83 [71; 92]	88 [79; 96]
TR Vmax, м/с	2,18 [1,76; 2,49]	2,10 [1,65; 2,32]	2,10 [1,52; 2,37]
ИОЛП, мл	28,2 [25,5; 30,7]	29,0 [25,6; 31,6]	29,0 [25,6; 32,6]

**Примечания.** E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия.

Как видно из вышепредставленной таблицы 8, значимых различий по параметрам диастолической функции сердца между пациентами с разными значениями ИМТ выявлено не было. Это не согласуется с данными литературы, где была продемонстрирована более низкая пиковая скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана e` и более низкое отношение E/A у пациентов с ожирением в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ [131]. Вероятно, это обусловлено отсутствием пациентов с ожирением 2-ой и 3-ей степени в рамках нашего

исследования, т.к. в литературе показано, что именно морбидное ожирение имеет наибольшую ассоциацию с наличием диастолической дисфункции [135].

Таким образом, у пациентов после первого перенесенного инфаркта миокарда, избыточная масса тела и ожирение 1-ой степени не ассоциированы с наличием более выраженной систолической и диастолической дисфункции.

### 3.4. Дисфункция миокарда после острого перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В классических работах, посвященных изучению структурно-функционального состояния миокарда после инфаркта миокарда, было продемонстрировано более выраженное снижение ФВ ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [182]. Недавние исследования показали, что наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с наличием и даже отсутствием систолической дисфункции после инфаркта миокарда значительно ухудшает прогноз [72]. Для уточнения характера и выраженности структурно-функционального ремоделирования у пациентов после острого инфаркта миокарда на 6 неделе постинфарктного периода была проведена оценка структурно-функциональных параметров миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (Таблица 9).

Таблица 9 - Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без сахарного диабета 2-го типа (n=81)	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (n=13)
ФВ ЛЖ, %	52,6 [48,2; 58,1]	52,5 [44,3; 57,9]
КДР, мм	53,2 [50,6; 56,0]	53,7 [51,0; 55,6]
КСР, мм	37,9 [34,3; 40,8]	38,5 [36,0; 40,8]

Параметры, ед.	Пациенты без сахарного диабета 2-го типа (n=81)	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (n=13)
КДО, мл	137,6 [121,6; 153,6]	139,7 [123,8; 151,2]
КСО, мл	62,1 [48,0; 72,1]	62,6 [53,0; 71,7]
УО, мл	75,4 [64,6; 83,9]	77,2 [65,2; 93,9]
ФУ, %	29,3 [26,2; 34,0]	29,1 [22,8; 32,0]
ИНЛС	1,40 [1,13; 1,69]	1,22 [1,13; 1,38]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,6 [93,0; 117,0]	117,4 [100,5; 128,1]
ОТС	0,418 [0,396; 0,446]	0,428 [0,381; 0,469]
ТЭЖ, мм	3,95 [3,00; 5,00]	4,14 [3,30; 4,90]

**Примечания.** ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, УО – ударный объем, ФУ – фракция укорочения, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Как видно из таблицы 9, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в стадии компенсации через 6 недель после острого инфаркта миокарда основные структурно-функциональные параметры сердца значимо не различались в сравнении с пациентами без сахарного диабета.

Сахарный диабет 2-го типа и так называемая «диабетическая кардиомиопатия» является одной из основных причин формирования диастолической дисфункции и развития сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [74]. Ввиду этого представляется важной оценка выраженности диастолической дисфункции у пациентов после острого инфаркта миокарда на 6 неделе постинфарктного периода (Таблица 10).

Таблица 10 - Оценка диастолической функции у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без сахарного диабета 2-го типа (n=81)	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (n=13)
E/A	1,00 [0,72; 1,12]	0,77 [0,70; 1,20]
E, см/с	65,4 [57,4; 79,8]	61,3 [54,9; 70,8]
E/e`	8,01 [6,22; 9,76]	8,58 [7,22; 10,22]
e`, см/с	8,60 [7,00; 10,30]	7,40 [6,00; 10,30]
DT, мс	179 [163; 200]	204 [163; 213]
IVRT, мс	83 [71; 92]	83 [67; 96]
TR Vmax, м/с	2,15 [1,87; 2,44]	2,14 [1,65; 2,50]
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,7 [24,5; 32,3]	28,5 [28,2; 31,6]

**Примечания.** E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия.

Как видно из вышепредставленной таблицы 10, не было выявлено значимых различий по параметрам диастолической дисфункции у пациентов с и без сахарного диабета 2-го типа после острого инфаркта миокарда. Учитывая многочисленные работы, демонстрирующие более выраженную диастолическую дисфункцию у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [77], вероятно, результаты настоящего исследования обусловлены компенсированностью сахарного диабета и сравнительно немногочисленной группой пациентов с сахарным диабетом в рамках нашей работы.

Таким образом, в рамках нашей работы не было выявлено значимых различий по оцениваемым постинфарктным структурно-функциональным параметрам сердца у пациентов через 6 недель после острого инфаркта миокарда с и без сахарного диабета 2-го типа.

### 3.5. Дисфункция миокарда после острого инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией

Многочисленные работы демонстрируют, что сопутствующая артериальная гипертензия является предиктором развития постинфарктной систолической дисфункции как на стационарном, так и на амбулаторном этапах реабилитации [36; 174]. Однако, в литературе встречаются исследования, демонстрирующие отсутствие значимых различий по постинфарктной ФВ ЛЖ у нормотоников и гипертоников [57; 86]. В отношении эпикардального ожирения у пациентов с артериальной гипертензией, встречаются противоположные мнения относительно наличия большего объема эпикардальной жировой ткани у гипертоников: встречаются исследования демонстрирующие более выраженное эпикардальное ожирение у пациентов с артериальной гипертензией [92] и работы, демонстрирующие отсутствие однозначной связи между АГ и ТЭЖ [118]. С целью уточнения характера постинфарктного ремоделирования у пациентов с и без артериальной гипертензии мы проанализировали основные структурно-функциональные параметры сердца (Таблица 11).

Таблица 11 - Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без АГ (n=19)	Пациенты с АГ (n=75)
ФВ ЛЖ, %	51,3 [46,3; 58,1]	55,0 [48,2; 57,9]
КДР, мм	53,1 [50,0; 55,0]	53,0 [51,0; 56,0]
КСР, мм	38,0 [34,3; 38,3]	37,7 [36,0; 40,8]
КДО, мл	136,9 [118,2; 147,4]	135,3 [123,8; 125,7]

Параметры, ед.	Пациенты без АГ (n=19)	Пациенты с АГ (n=75)
КСО, мл	63,0 [46,8; 62,7]	59,4 [52,7; 71,9]
УО, мл	73,9 [67,1; 78,9]	73,6 [65,0; 84,2]
ФУ, %	29,0 [26,4; 33,1]	30,1 [25,9; 34,1]
ИНЛС	1,48 [1,25; 1,69]	1,25 [1,13; 1,59]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	99,0 [89,3; 98,9]*	104,9 [95,4; 121,6]*
ОТС	0,407 [0,388; 0,441]	0,417 [0,396; 0,452]
ТЭЖ, мм	3,28 [2,20; 3,40]*	4,10 [3,30; 5,05]*

**Примечания.** \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), АГ – артериальная гипертензия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, УО – ударный объем, ФУ – фракция укорочения, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Как видно из вышепредставленной таблицы 11, пациенты с артериальной гипертензией характеризовались более высокими значениями индексированной массы миокарда левого желудочка что объясняется склонностью к формированию гипертрофии левого желудочка [39]. Линейно-объемные параметры и параметры систолической функции левого желудочка в обеих группах значимо не различались. Также обращает на себя внимание наличие более выраженного эпикардального ожирения у гипертоников, что согласуется с данными литературы [20; 92]. В литературе описываются две основные теории ассоциации между ТЭЖ и АГ. Согласно одной теории, эпикардальное ожирение является одной из причин АГ – это

результат дефицита кислорода из-за изменения метаболического профиля эпикардиального жира и последующего синтеза провоспалительных цитокинов и вазоактивных веществ [92]. Согласно другой теории, увеличение эпикардиального жира является компенсаторным механизмом адаптации ввиду возросшей энергетической потребности при гипертрофии миокарда [92].

Доказано, что артериальная гипертензия ассоциирована с более выраженной диастолической дисфункцией [76], однако недостаточно изучена выраженность диастолической дисфункции у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода, что послужило целью данного исследования. Сравнительная характеристика диастолических параметров сердца у пациентов с и без АГ представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Оценка диастолической функции у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без АГ (n=19)	Пациенты с АГ (n=75)
E/A	0,97 [0,85; 1,01]	0,95 [0,68; 1,14]
E, см/с	70,8 [63,2; 78,5]	64,2 [56,2; 79,8]
E/e`	7,02 [6,00; 8,92]	8,18 [6,75; 9,89]
e`, см/с	9,40 [8,80; 10,30]	7,95 [7,00; 10,10]
DT, мс	179 [167; 192]	181 [163; 208]
IVRT, мс	83 [71; 83]	83 [71; 92]
TR Vmax, м/с	2,22 [1,97; 2,44]	2,12 [1,78; 2,43]
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	29,4 [26,8; 30,1]	28,5 [25,0; 32,4]

**Примечания.** АГ – артериальная гипертензия, E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия.



Как видно из вышепредставленной таблицы 12, не было выявлено значимых различий по параметрам диастолической функции между двумя группами пациентов, однако обращает на себя внимание тенденция к более высокому давлению наполнения ( $E/e'$ ) и более низкой скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана ( $e'$ ) у пациентов с АГ, что может указывать на более выраженный фиброз миокарда [41].

Таким образом, пациенты после острого инфаркта миокарда с сопутствующей артериальной гипертензией в раннем постинфарктном периоде имеют сопоставимую выраженность систолической и диастолической дисфункции сердца на фоне более выраженного эпикардального ожирения.

### 3.6. Кардиальная дисфункция у пациентов с ИМ с и без формирования патологических зубцов Q

До настоящего времени вопрос взаимоотношения наличия Q-ИМ и диастолической дисфункции остаются наименее изученными, а сами данные литературы являются неполными ввиду недостаточного использования нагрузочного тестирования для выявления постнагрузочной систолической и диастолической дисфункций. В рамках нашего исследования 68,6% пациентов ( $n=59$ ) имели сформированные патологические зубцы Q после острого инфаркта миокарда. Патологическими зубцами Q считались зубцы продолжительностью более 0,04 с и/или  $> 25\%$  от последующего зубца R по глубине, QS комплексы в отведениях V2 и V3 [141]. В исследовании CLARITY-TIMI 28 [58], включавшем 3491 человека с ИМпST, доля пациентов, у которых сформировались патологические зубцы Q, составила 61,6% что хорошо коррелирует с полученными нами данными.

Для уточнения характера постинфарктного ремоделирования сердца проведена оценка структурно-функциональных параметров миокарда у пациентов после ИМ с и без формирования патологических зубцов Q на ЭКГ (Таблица 13).

Таблица 13 - Сравнительная характеристика структурно-функциональных параметров сердца у пациентов после инфаркта миокарда (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без Q-ИМ (n=27)	Пациенты с Q-ИМ (n=59)	p value
ФВ ЛЖ, %	57,0 [55,0; 57,9]	54,2 [48,2; 58,1]	0,30
КДР, мм	52,0 [50,6; 55,0]	53,5 [51,0; 56,0]	0,55
КСР, мм	36,0 [33,3; 38,9]	37,7 [36,5; 39,5]	0,11
КДО, мл	129,5 [121,6; 147,4]	138,3 [123,8; 153,7]	0,55
КСО, мл	52,4 [44,1; 65,5]	58,9 [55,0; 67,7]	0,10
УО, мл	78,9 [70,9; 82,7]	72,8 [66,2; 86,2]	0,50
ИНЛС	1,13 [1,06; 1,19]	1,37 [1,25; 1,66]	< 0,01
МЖП, мм	10,9 [10,3; 11,6]	10,9 [10,3; 11,9]	0,91
ЗСЛЖ, мм	11,2 [10,1; 11,7]	11,3 [10,3; 11,8]	0,94
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	100,5 [93,8; 123,6]	102,6 [93,9; 116,7]	0,81
ОТС	0,417 [0,397; 0,451]	0,412 [0,393; 0,447]	0,68
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	29,0 [25,4; 36,3]	28,5 [25,5; 31,7]	0,88
Площадь правого предсердия, мм <sup>2</sup>	14,3 [13,8; 15,1]	14,6 [13,4; 15,9]	0,93
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, мм	30,0 [28,5; 31,0]	30,0 [28,0; 31,6]	0,63
ТЭЖ, мм	4,35 [3,40; 4,90]	3,60 [3,00; 5,20]	0,23

**Примечания.** ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, УО – ударный объем, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенке левого желудочка, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Как видно из вышеприведенной таблицы 13, пациенты с Q-ИМ имели значительно более выраженные нарушения сегментарного кинеза левого желудочка, что выражается в большем значении ИНЛС, однако параметры систолической функции ЛЖ (ФВ, УО ЛЖ), линейно-объемные характеристики миокарда значительно не различались. Для оценки степени функциональной состоятельности миокарда к физической нагрузке рассмотрим структурно-функциональные параметры сердца до и после стресс-теста в зависимости от наличия Q-ИМ (Таблица 14).

Таблица 14 - Стресс-эхокардиографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия Q-инфаркта миокарда (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без Q-ИМ (n=27)		Пациенты с Q-ИМ (n=59)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
ФВ ЛЖ, %	57,0 [55,0; 57,9]	55,2 [48,2; 57,2]	54,2 [48,2; 58,1]	52,7 [47,1; 59,1]
КДР, мм	52,0 [50,6; 55,0]*	54,0 [51,6; 58,0]*	53,5 [51,0; 56,0]*	55,2 [52,2; 57,0]*
КДО, мл	129,5 [121,6; 147,4]*	141,3 [127,2; 166,6]*	138,3 [123,8; 153,7]*	148,4 [130,4; 160,0]*
КСО, мл	52,4 [44,1; 65,5]*	58,4 [53,7; 77,4]*	58,9 [55,0; 67,7]*	68,8 [57,0; 76,0]*
УО, мл	78,9 [70,9; 82,7]	75,0 [67,8; 82,8]	72,8 [66,2; 86,2]	79,4 [63,1; 88,2]
ИНЛС	1,13 [1,06; 1,19]*	1,25 [1,13; 1,31]*	1,37 [1,25; 1,66]	1,34 [1,25; 1,66]

**Примечания.** \* - значимые различия в подгруппах до и после физической нагрузки ( $p < 0,05$ ), ИМ – инфаркт миокарда, ФН – физическая нагрузка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, УО – ударный объем, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости.

Как видно из вышеприведенной таблицы 14, у пациентов с не-Q-ИМ, в отличие от пациентов с Q-ИМ, выявлено значимое увеличение ИНЛС после нагрузки, это может косвенно свидетельствовать о более распространенном коронарном атеросклерозе и сниженном коронарном резерве. В обеих группах после нагрузки отмечалось увеличение КДР, КДО, КСО без значимого влияния на ФВ ЛЖ и УО.

Таким образом, наши данные частично не согласуются с данными литературы, где показано что, пациенты с Q-ИМ исходно имеют меньшую ФВ ЛЖ, большие значения КСО в сравнении с пациентами с ИМ без зубцов Q [146]. В другой работе, где оценивалась функция ЛЖ с помощью МРТ были выявлены различия по ФВ ЛЖ между пациентами после ИМ с и без Q зубцов только при наличии переднего инфаркта (45% и 55%,  $p = 0,003$ ), однако при нижнем инфаркте различий выявлено не было (49% и 51%,  $p > 0,05$ ) [189]. Вероятно, отсутствие значимых различий по ФВ ЛЖ в рамках нашего исследования объясняется относительно высокой частотой встречаемости нижнего инфаркта миокарда - 44,2%. Аналогично результатам упомянутых выше работ, пациенты с Q-ИМ в нашей работе имели более выраженные нарушения локальной сократимости, однако без существенного влияния на динамику ФВ, УО ЛЖ.

Доказано, что пациенты с большей долей вовлеченного миокарда после инфаркта миокарда имеют более выраженную диастолическую дисфункцию, что выражается в увеличении давления наполнения ЛЖ, пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ (Е), уменьшении времени замедления фазы раннего наполнения ЛЖ (DT) [81; 129; 176], однако до настоящего времени отсутствуют работы, демонстрирующие изменение диастолической функции сердца в ответ на стресс-тест в зависимости от наличия Q-ИМ. Для проверки гипотезы о более выраженной латентной диастолической дисфункции у пациентов с Q-ИМ мы провели анализ результатов диастолического стресс-теста (Таблица 15).

Таблица 15 - Диастолический стресс тест у пациентов с ИМ в зависимости от наличия Q-инфаркта миокарда (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без Q-ИМ (n=27)		Пациенты с Q-ИМ (n=59)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
Е/А	0,94 [0,82; 1,20]	0,91 [0,77; 1,14]	0,85 [0,65; 1,01]	0,86 [0,76; 1,17]
Е, см/с	70,2 [60,0; 78,5]	75,3 [57,1; 85,5]	62,6 [54,8; 80,1]*	74,7 [66,7; 90,7]*
Е/е`	8,15 [7,36; 9,02]	8,40 [7,65; 9,62]	7,85 [6,56; 9,81]	8,35 [6,77; 9,64]
е`, см/с	9,4 [7,2; 11,3]	8,1 [6,9; 10,6]	8,2 [7,0; 10,2]	9,1 [7,3; 11,2]
DT, мс	171 [158; 179]*	172 [163; 183]	188 [173; 215]*	179 [167; 198]
IVRT, мс	79 [71; 88]	83 [79; 88]	83 [71; 94]	71 [58; 87]
TR Vmax, м/с	2,14 [1,31; 2,48]	2,34 [2,20; 2,57]	2,16 [1,92; 2,39]*	2,37 [2,13; 2,67]*

**Примечания.** \* - различия между подгруппами статистически значимы ( $p < 0,01$ ), ИМ – инфаркт миокарда, ФН – физическая нагрузка, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, е` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Среди пациентов с не-Q-ИМ не выявлено различий по параметрам диастолической функции до и после нагрузки. У пациентов с Q-ИМ были выявлены значимые различия между исходной и постнагрузочной пиковой скоростью раннего диастолического наполнения ЛЖ, это может указывать на более высокое давление в левом предсердии и легочных сосудах [143]. В подтверждение данной гипотезы выступает исходно более длительное время замедления раннего диастолического кровотока DT, значимое увеличение пиковой скорости трикуспидальной регургитации после ФН у пациентов с Q-ИМ.

Таким образом, пациенты с Q-ИМ характеризовались более выраженной диастолической дисфункцией сердца, которая проявлялась после проведения диастолического стресс-теста.

### 3.7. Гипертрофия миокарда и постинфарктное ремоделирование сердца

Современные исследования свидетельствуют, что распространенность артериальной гипертензии у пациентов с ИБС превышает 80% [28], а наличие ГЛЖ отягчает течение ИБС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [136]. Известно, что наличие ГЛЖ ассоциировано с большим объемом пораженного миокарда и меньшей ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ [136; 182].

В рамках нашей работы по изучению связи геометрии и гипертрофии левого желудочка, ультразвуковое исследование сердца выявило ГЛЖ у 34 пациентов, перенесших ИМ с сопутствующей артериальной гипертензией, т.е. почти у каждого второго пациента.

Оценка геометрии ЛЖ показала ее нормальную конфигурацию у 34 пациентов (39,6%), КРЛЖ встречалась у 18 пациентов (20,9%), КГЛЖ выявлена у 19 пациентов (22,1%) и ЭГЛЖ у 15 пациентов (17,4%). Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с ГЛЖ и без ГЛЖ представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Структурно-функциональные параметры постинфарктного миокарда в зависимости от наличия ГЛЖ (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты после инфаркта миокарда (n=86)	
	Пациенты без ГЛЖ (n=52)	Пациенты с ГЛЖ (n=34)
КДР до ФН, мм	51,0 [50,0; 54,9]*	55,0 [52,8; 58,2]*
КДР после ФН, мм	53,0 [51,0; 56,0]*	56,5 [52,3; 60,0]*
КДО до ФН, мл	123,8 [118,2; 146,8]*	147,4 [134,2; 167,9]*

Параметры, ед.	Пациенты после инфаркта миокарда (n=86)	
	Пациенты без ГЛЖ (n=52)	Пациенты с ГЛЖ (n=34)
КДО после ФН, мл	135,3 [123,8; 153,7]*	156,8 [131,2; 180,0]*
КСО до ФН, мл	54,8 [46,2; 59,0]*	65,8 [58,6; 82,3]*
КСО после ФН, мл	59,0 [54,8; 70,7]*	74,4 [58,6; 100,4]*
УО до ФН, мл	72,8 [67,1; 82,7]	80,4 [66,3; 87,7]
УО после ФН, мл	76,3 [69,9; 87,8]	80,8 [61,1; 86,9]
ИНЛС до ФН	1,25 [1,12; 1,37]	1,41 [1,19; 1,63]
ИНЛС после ФН	1,25 [1,18; 1,37]*	1,44 [1,25; 1,75]*
ФВ ЛЖ до ФН, %	56,2 [51,2; 58,7]*	54,1 [44,4; 57,3]*
ФВ ЛЖ после ФН, %	55,3 [49,1; 59,1]*	47,6 [39,0; 55,2]*
ТЭЖ, мм	3,40 [3,00; 4,60]*	4,45 [3,60; 5,20]*

**Примечания.** \* - статистически значимые различия между пациентами с гипертрофией левого желудочка и без гипертрофии левого желудочка ( $p < 0,05$ ), ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФН – физическая нагрузка, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, УО – ударный объем, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Оценка характера и выраженности структурно-функциональных изменений сердца у пациентов в раннем постинфарктном периоде показала, что пациенты с ГЛЖ характеризуются более выраженным структурно-функциональным ремоделированием ЛЖ, что выражается в исходно более низкой ФВ ЛЖ и увеличенными КДР, КДО и КСО ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Подобная направленность различий наблюдалась между подгруппами и после стресс-теста (Таблица 16).

Обращает на себя внимание факт отсутствия значимых различий по значениям ударного объема левого желудочка как до стресс-теста, так и после. В доступной литературе встречаются работы, демонстрирующие снижение ФВ ЛЖ и ударного объема ЛЖ при ГЛЖ [51]. Мы считаем, что в случае очагового кардиосклероза

на ранних этапах ремоделирования постинфарктного миокарда увеличение объемных параметров ЛЖ в ответ на нагрузку может являться проявлением компенсаторного механизма сохранения ударного объема ЛЖ. Данный факт, по нашему мнению, позволяет предположить, что у пациентов с ГЛЖ дилатация полости определяет постнагрузочное снижение ФВ ЛЖ, но не снижение ударного объема ЛЖ. В подтверждение данного предположения выступает значимое снижение ФВ ЛЖ после стресс-теста только у пациентов с ГЛЖ в условиях более выраженного увеличения КСО в сравнении с пациентами без ГЛЖ (Рисунок 4). Наши результаты согласуются с данными литературы: исследование Turakhia M.P. et al. (2009) показало, что увеличение КСО после физической нагрузки ассоциировано с увеличенными значениями массы миокарда левого желудочка [123].

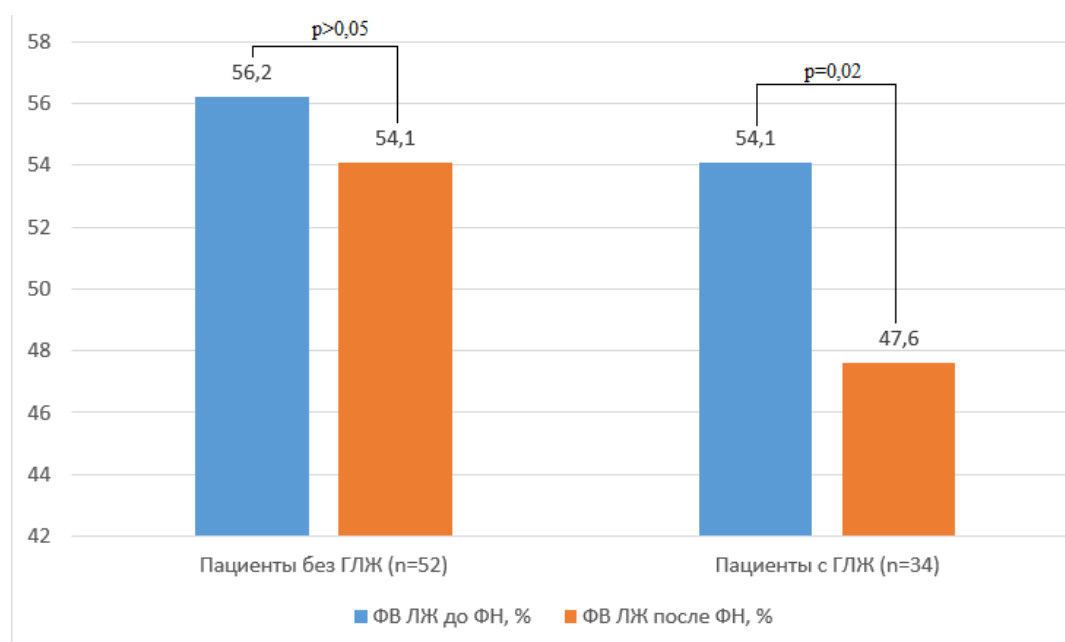


Рисунок 4 - Динамика ФВ ЛЖ после ФН у пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ

**Примечания.** ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФН – физическая нагрузка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.



Следует отметить наличие значимых различий по индексу нарушений локальной сократимости ЛЖ после стресс-теста между двумя исследуемыми группами (1,25 и 1,44,  $p = 0,01$ ). Одной из гипотетических причин увеличения постнагрузочного ИНЛС могут являться нарушения локальной сократимости вследствие более выраженного коронарного атеросклероза и последующей постнагрузочной ишемии миокарда. В классических патофизиологических работах показано, что у здоровых лиц после физической нагрузки КСО ЛЖ уменьшается, при однососудистом поражении коронарных артерий значимо не изменяется и только при двух- и трехсосудистом поражении отмечается его увеличение [139].

Оценивая взаимосвязь выраженности эпикардального ожирения с ГЛЖ, были выявлены максимальные значения толщины эпикардального жира у пациентов с ГЛЖ, что согласуется с данными литературы [105].

Известно, что систолическая функция ЛЖ существует в неразрывной связи с диастолической функцией в особенности при наличии ГЛЖ, когда объем полости ЛЖ изменен и повышено давление наполнения ЛЖ [34]. Проведенное изучение диастолической функции ЛЖ показало различия между реакцией на ФН у пациентов с наличием и отсутствием ГЛЖ (Таблица 17).

Таблица 17 - Параметры диастолической дисфункции в зависимости от наличия ГЛЖ (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без ГЛЖ (n=52)	Пациенты с ГЛЖ (n=34)
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,2 [24,5; 31,3]	29,0 [26,1; 38,7]
Е/А до ФН	0,97 [0,72; 1,12]	0,84 [0,71; 1,38]
Е/А после ФН	1,02 [0,81; 1,18]	0,78 [0,67; 1,16]
Е до ФН, см/с	65,7 [57,4; 80,4]	62,5 [54,9; 78,5]
Е после ФН, см/с	78,0 [67,0; 88,1]	69,8 [57,1; 79,1]
е` до ФН, см/с	9,1 [7,0; 10,8]	8,5 [7,0; 10,3]
е` после ФН, см/с	9,3 [8,0; 11,5]*	7,6 [6,5; 9,1]*
Е/е` до ФН	8,15 [6,17; 10,02]	7,93 [7,02; 8,92]
Е/е` после ФН	8,26 [6,31; 9,62]	8,85 [7,33; 9,77]
ДТ до ФН, мс	183 [167; 204]	179 [163; 213]

Параметры, ед.	Пациенты без ГЛЖ (n=52)	Пациенты с ГЛЖ (n=34)
DT после ФН, мс	179 [167; 196]	175 [163; 196]
IVRT до ФН, мс	83 [79; 92]	75 [63; 88]
IVRT после ФН, мс	83 [71; 92]	77 [63; 83]
TR Vmax до ФН, м/с	2,15 [1,87; 2,46]	2,14 [1,93; 2,44]
TR Vmax после ФН, м/с	2,35 [2,11; 2,63]	2,37 [2,18; 2,69]

**Примечания.** \* - статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ), ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Как видно из представленной таблицы 17, проведенный стресс-тест продемонстрировал выявление значимо более низкой ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана e' без значимых различий по пиковой скорости трансмитрального кровотока в раннюю диастолу E только у пациентов с ГЛЖ.

Известно, что сохранение физиологического соотношения E/e' в норме при физической нагрузке достигается за счет равномерного увеличения как E, так и e' [110]. Как видно из таблицы 17, при сравнительно равномерном увеличении скорости E у обеих групп, пациенты с ГЛЖ имели более низкие значения ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана e' после физической нагрузки. Возможным объяснением данного факта является снижение податливости миокарда при увеличении полости ЛЖ во время физической нагрузки в условиях наличия гипертрофированного миокарда. Считаем, что одним из возможных механизмов данного феномена может являться более выраженный фиброз левого желудочка в условиях наличия ГЛЖ [59].

Оценка характера изменений диастолической функции в ответ на нагрузку у пациентов с различной геометрией ЛЖ (Таблица 18) показала, что наличие значимых различий между пациентами с и без ГЛЖ обусловлены в большей степени за счет более высокой постнагрузочной скорости  $e'$  у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и низкой в подгруппе ЭГЛЖ. Учитывая, что в покое значимые различия отсутствовали, можно констатировать наличие латентной диастолической дисфункции у пациентов с ГЛЖ, которая выявляется в ходе проведения нагрузочного тестирования.

Интересной особенностью явилось наличие более длинного времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) у пациентов с КРЛЖ в сравнении с пациентами с ГЛЖ ( $p < 0,05$ ), схожая тенденция наблюдалась при сравнении групп с нормальной геометрией ЛЖ и ГЛЖ ( $p > 0,05$ ). Наши данные не совпадают с данными некоторых работ [34], которые указывают на увеличенное IVRT у пациентов с ГЛЖ, однако в приведенном исследовании изучались пациенты без ИМ.

Известно, что на начальных стадиях диастолической дисфункции в условиях медленного снижения давления в ЛЖ на этапе ранней диастолы приводят к удлинению IVRT, впоследствии увеличение давления в левом предсердии нормализует IVRT, однако при дальнейшем увеличении этого давления IVRT укорачивается, что указывает на более продвинутые стадии диастолической дисфункции [35]. Об увеличении давления в левом предсердии косвенно свидетельствует тенденция к большим индексированным объемам левого предсердия у пациентов с ГЛЖ.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что пациенты с ГЛЖ на 6 неделе постинфарктного периода имели более выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ, выражающуюся в снижении ФВ ЛЖ и увеличении КДР, КСО, КДО ЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ. Гипертрофия левого желудочка у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда была ассоциирована с латентной диастолической дисфункцией, которая проявлялась меньшей ранней диастолической скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана  $e'$  при проведении стресс-теста.

Таблица 18 - Параметры диастолической дисфункции у пациентов с различной геометрией ЛЖ (Ме [Q25; Q75])

Параметры, ед.	Пациенты без гипертрофии ЛЖ (n=52)		Пациенты с гипертрофией ЛЖ (n=34)	
	Нормальная геометрия ЛЖ (n=34)	Концентриче- ское ремодели- рование ЛЖ (n=18)	Концентриче- ская гипертро- фия ЛЖ (n=19)	Эксцентриче- ская гипертро- фия ЛЖ (n=15)
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,3 [25,5; 29,8]	27,5 [23,7; 31,3]	28,8 [26,1; 43,6]	33,8 [26,9; 37,7]
Е/А до ФН	0,91 [0,71; 1,08]	0,98 [0,83; 1,16]	0,88 [0,71; 1,38]	0,80 [0,69; 1,16]
Е/А после ФН	1,01 [0,81; 1,08]	1,02 [0,82; 1,18]	0,80 [0,61; 1,16]	0,78 [0,70; 1,22]
Е до ФН, см/с	63,8 [54,7; 79,8]	70,2 [63,2; 93,2]	65,8 [60,0; 83,6]	57,5 [51,1; 73,4]
Е после ФН, см/с	78,3 [70,8; 88,1]	73,4 [66,4; 88,1]	68,3 [57,1; 79,1]	73,1 [59,8; 80,1]
е` до ФН, см/с	9,6 [7,4; 10,8]	8,9 [7,0; 9,4]	7,3 [7,0; 9,0]	9,5 [7,7; 11,1]
е` после ФН, см/с	10,7 [8,4; 12,2]*	8,2 [8,0; 9,3]	7,6 [6,5; 9,0]*	7,7 [6,2; 9,4]*
Е/е` до ФН	7,58 [6,00; 9,02]	8,25 [8,15; 10,03]	7,77 [7,22; 9,76]	8,03 [4,83; 8,62]
Е/е` после ФН	7,78 [5,88; 9,09]*	9,18 [8,40; 9,75]*	9,06 [7,08; 9,77]	8,34 [7,75; 12,77]
DT до ФН, мс	183 [171; 192]	175 [163; 221]	175 [158; 217]	191 [171; 210]
DT после ФН, мс	179 [170; 192]	171 [167; 204]	179 [172; 192]	167 [135; 198]
IVRT до ФН, мс	81 [71; 92]	88 [83; 100]*	75 [63; 92]*	77 [67; 88]*
IVRT после ФН, мс	78 [63; 88]	92 [75; 96]	79 [54; 85]	73 [67; 81]
TR Vmax до ФН, м/с	2,07 [1,87; 2,40]	2,25 [2,15; 2,51]	2,13 [1,93; 2,70]	2,15 [1,78; 2,41]
TR Vmax после ФН, м/с	2,25 [2,05; 2,45]	2,61 [2,27; 2,70]	2,44 [2,18; 2,90]	2,32 [1,94; 2,57]

**Примечания.** \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), ЛЖ – левый желудочек, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ФН – физическая нагрузка, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, е` – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

### 3.8. Эпикардальное ожирение и постинфарктное ремоделирование сердца

Показано, что эпикардальное ожирение связано с коронарной болезнью сердца, а также со структурно-функциональными параметрами миокарда [99; 115]. Singh N. et al. (2007) продемонстрировали, что ТЭЖ достоверно отражает степень выраженности висцерального ожирения [82]. В то же время определение ТЭЖ является сравнительно простым и доступным методом. Более того, все чаще встречаются предложения о включении измерения ТЭЖ в стандартный протокол проведения ЭхоКГ [26].

До настоящего времени не существует единого мнения относительно диагностической ценности оценки эпикардального ожирения. Ряд авторов считает диагностически значимой толщину эпикардального жира не менее 5 мм для лиц моложе 45 лет, не менее 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, не менее 7 мм для лиц старше 55 лет [16], однако существуют и другие классификации [117]. В доступной литературе имеются ограниченные сведения о связи эпикардального ожирения с постинфарктным ремоделированием миокарда.

Для подтверждения гипотезы о наличии бóльших значений ТЭЖ у пациентов с ИБС, мы сравнили выраженность эпикардального ожирения у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда и у здоровых лиц без соматической патологии, соотносимых по возрасту. Сравнение антропометрических, анамнестических данных пациентов после острого инфаркта миокарда и здоровых добровольцев представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Антропометрическая и анамнестическая характеристика пациентов на 6 неделе постинфарктного периода и здоровых добровольцев (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед	Пациенты после ИМ (n=94)	Здоровые лица (n=27)	p value
Возраст, лет	57 [49; 63]	51 [44; 56]	0,08
Количество мужчин, абс. (%)	66 (70,2%)	17 (63,0%)	0,02

Параметры, ед	Пациенты после ИМ (n=94)	Здоровые лица (n=27)	p value
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 [25,0; 30,8]	23,3 [22,3; 24,4]	<0,01
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,00 [1,88; 2,09]	1,77 [1,71; 1,89]	<0,01
Окружность талии, см	100 [93; 108]	85 [76; 90]	<0,01
ТЭЖ, мм	4,0 [3,0; 4,9]	3,4 [2,5; 4,2]	0,09

**Примечания.** ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ТЭЖ – толщина эпикардального жира.

Как видно из таблицы 19, в сравнении со здоровыми лицами, пациенты после ИМ в нашем исследовании имели значимо большие значения ИМТ, площади поверхности тела, окружности талии (ОТ) и количество мужчин было больше.

Не было выявлено значимых различий по ТЭЖ между больными ИБС и здоровыми добровольцами, что не согласуется с данными литературы [99]. Оценивая корреляцию параметров представленных в таблице 19, в группе пациентов была выявлена значимая связь между ТЭЖ и ИМТ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), окружностью талии ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ). В группе здоровых лиц значимой корреляции между ТЭЖ и ИМТ, площадью поверхности тела, окружностью талии выявлено не было, вероятно, это обусловлено значимо более низкими значениями ИМТ у здоровых лиц в сравнении с больными ИБС в нашем исследовании и появлением этой зависимости при увеличении жировой массы тела. Не было выявлено зависимости ТЭЖ от возраста в группе пациентов, в отличие от здоровых добровольцев ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ). Оценивая гендерные различия по ТЭЖ, не было выявлено значимых различий в группе пациентов – 3,9 [3,0; 4,9] у мужчин и 4,0 [3,3; 5,2] у женщин ( $p = 0,63$ ), а также в группе здоровых добровольцев – 3,3 [2,4; 4,9] у мужчин, 3,4 [2,5; 4,1] у женщин ( $p = 0,88$ ). Это не согласуется с данными литературы, где описаны большие значения эпикардального жира у мужчин [179].

В рамках гипотезы о наличии ассоциации между толщиной эпикардального жира и систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ < 50%) был проведен ROC-анализ (Рисунок 5).

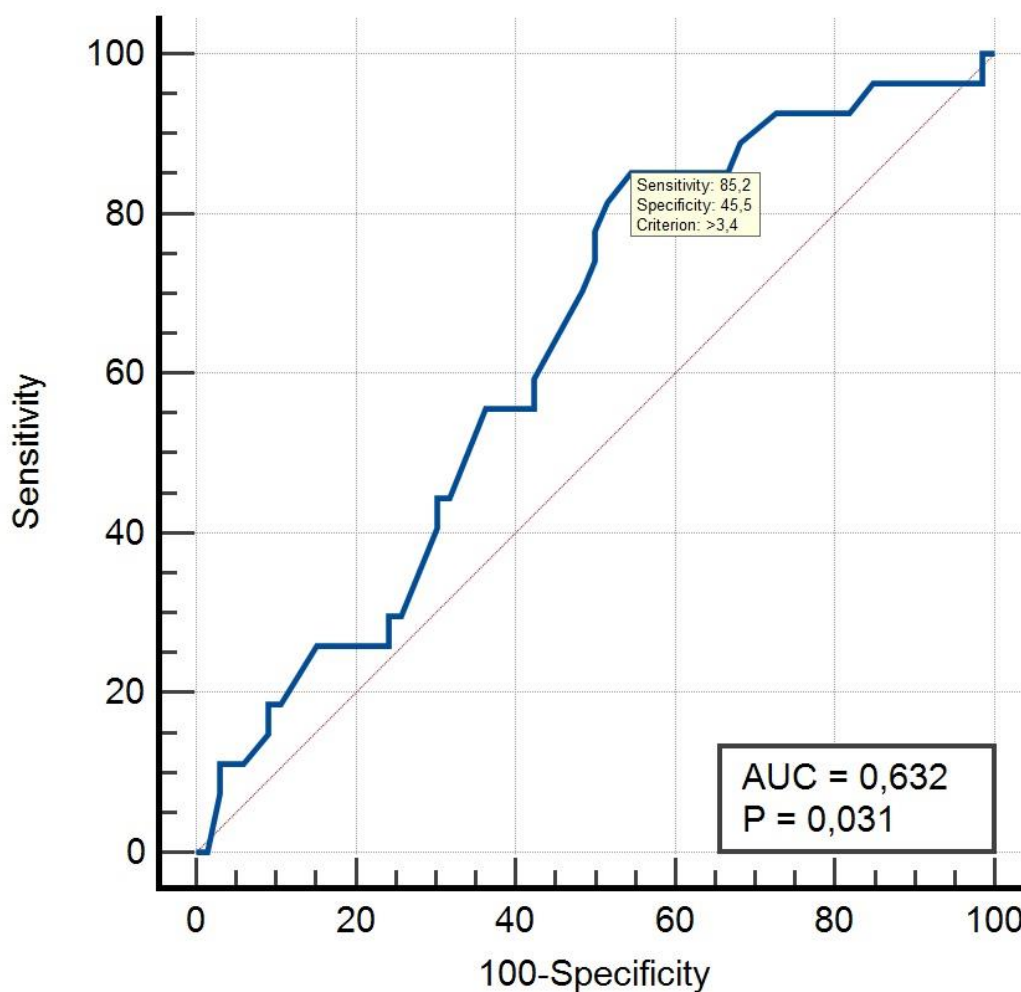


Рисунок 5 – ROC-диаграмма – оценка толщины эпикардиального жира как предиктора наличия ФВ ЛЖ < 50%

**Примечания.** AUC – площадь под кривой.

Как видно на вышепредставленном рисунке, площадь под ROC-кривой составила 0,632 (95% ДИ: 0,526 - 0,730), полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,031$ ). Оптимальной пороговой точкой (cut-off point) по максимальному значению индекса Юдена (0,3064) явилась толщина эпикардиального жира равная 3,4 мм. Таким образом, при наличии ТЭЖ более 3,4 мм прогнозировалось наличие ФВ ЛЖ < 50% с чувствительностью 85,2% и специфичностью 45,5%. Выделение оптимальной пороговой точки с помощью индекса Юдена использовалось в усло-

виях наличия специфичности менее 50%, т.к. основной задачей ROC-анализа в данном случае являлось определение оптимального порогового значения для последующего сравнения двух групп, а не составление эффективной предикативной модели.

Учитывая вышеприведенные данные ROC-анализа, все пациенты после ИМ были разделены на две группы: 1 группа с толщиной эпикардального жира  $\leq 3,4$  мм (n=37), 2 группа –  $> 3,4$  мм (n=57). Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов риска у пациентов с различной ТЭЖ этих двух групп представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с разной выраженностью эпикардального ожирения (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	ТЭЖ $\leq 3,4$ мм (n=37)	ТЭЖ $> 3,4$ мм (n=57)	p value
Возраст, лет	58 [49; 63]	56 [48; 63]	0,93
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2 [23,8; 27,1]	30,3 [27,4; 31,6]	< 0,01
Вес, кг	78 [68; 84]	85 [80; 95]	< 0,01
Рост, см	172 [165; 179]	174 [166; 176]	0,96
Окружность талии, см	93,5 [89,8; 98,3]	106,0 [100,0; 109,0]	< 0,01
Курение (текущее или в течение 1 года до ИМ), %	28%	37%	0,84
Q-инфаркт миокарда, %	67%	59%	0,43
Общий холестерин, ммоль/л	5,26 [4,41; 5,77]	5,49 [5,03; 6,24]	0,36

**Примечания.** ТЭЖ – толщина эпикардального жира, ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда.

Оценивая выраженность и частоту сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска, обращает на себя внимание их преобладание у пациентов с ТЭЖ более 3,4 мм. Однофакторный корреляционный анализ выявил значимую корреляцию между толщиной эпикардального жира и ИМТ ( $r = 0,42$ ), также ТЭЖ значимо коррелировала с окружностью талии ( $r = 0,41$ ). Наши данные согласуются с данными литературы, где также указывается на значимый уровень корреляции между



ТЭЖ и ИМТ, окружностью талии, окружностью бедер [64]. Однако, в отличие от вышеупомянутой работы, у пациентов в нашем исследовании не было выявлено связи между возрастом и ТЭЖ ( $r = 0,10$ ;  $p > 0,05$ ).

В ходе исследования, не было выявлено связи между ТЭЖ и концентрацией общего холестерина (ОХС), определенной во время госпитализации по поводу ОКС. В литературе имеются противоречивые данные относительно взаимосвязи уровня липопротеидов крови и эпикардального ожирения. В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь выраженности эпикардального жира и концентрации липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) [95; 80] и общего холестерина [87]. Наши данные согласуются с результатами работ, которые выявили отсутствие значимых различий по концентрации ОХС, ЛПНП между пациентами с разной толщиной эпикардального жира [87; 101].

В литературе встречаются предположения, что увеличенная ТЭЖ может ухудшать систолическую и диастолическую функцию сердца за счет уменьшения резерва коронарного кровотока посредством выделения медиаторов воспаления, которые могут влиять на миокард и коронарные артерии через гуморальную систему или за счет прямой диффузии через *vasa vasorum*, либо за счет пассивных периваскулярных компрессионных и термогенных эффектов еще до клинической манифестации ишемии [87]. В настоящее время большая роль отводится инфильтративно-липотоксической гипотезе, согласно которой в ЭЖТ инфильтрирует (пенетрирует) миокард разрушая сердечную микроструктуру и тем самым нарушая электрофизиологические свойства ткани, что, в свою очередь, приводит к функциональным нарушениям таким как систолическая и диастолическая дисфункции [199].

Доказано, что эпикардальное ожирение ассоциировано со сниженным коронарным резервом даже у пациентов с неизменными коронарными артериями [168]. Несмотря на теоретически обоснованную взаимосвязь дисфункции миокарда и эпикардального ожирения, в литературе встречаются работы, демонстрирующие как отсутствие различий по ФВ, КДР ЛЖ у пациентов с разной выраженностью

эпикардального ожирения [87; 93], так и более выраженное эпикардальное ожирение у пациентов с низкой ФВ ЛЖ [104]. Учитывая противоречивые данные относительно связи кардиальной дисфункции и выраженности эпикардального ожирения, мы провели анализ структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с разной выраженностью эпикардального ожирения (Таблица 21).

Таблица 21 - Структурно-функциональные параметры миокарда у пациентов с разной выраженностью эпикардального ожирения (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	ТЭЖ $\leq$ 3,4 мм (n=37)	ТЭЖ $>$ 3,4 (n=57)	p value
ФВ ЛЖ, %	57,4 [53,3; 59,5]	53,0 [48,0; 57,0]	0,04
ФУ ЛЖ, %	32,2 [27,1; 34,6]	29,6 [23,5; 31,6]	0,11
УО, мл	76,6 [68,0; 85,6]	72,1 [63,2; 84,3]	0,68
ИНЛС	1,25 [1,13; 1,44]	1,31 [1,13; 1,63]	0,52
КДР, мм	51,6 [50,8; 55,7]	53,0 [51,0; 57,0]	0,41
КСР, мм	36,8 [34,2; 38,0]	38,9 [36,5; 4,1]	0,09
КДО, мл	127,2 [122,4; 151,5]	135,3 [123,8; 160,0]	0,41
КСО, мл	56,4 [46,7; 59,9]	64,7 [55,1; 72,1]	0,08
МЖП, мм	10,9 [10,3; 11,6]	10,9 [10,3; 12,3]	0,44
ЗСЛЖ, мм	11,2 [10,2; 11,6]	11,4 [10,3; 12,1]	0,31
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	96,6 [92,6; 105,7]	113,5 [95,2; 120,9]	0,07
ОТС	0,42 [0,39; 0,45]	0,42 [0,40; 0,45]	0,55
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	26,5 [23,0; 29,9]	29,0 [26,8; 36,3]	0,02

**Примечания.** ТЭЖ – толщина эпикардального жира, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка, УО – ударный объем, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, ТЭЖ – толщина эпикардального жира, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенке левого желудочка, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия.

Как видно из вышеприведенной таблицы 21, пациенты с ТЭЖ  $\leq 3,4$  мм характеризовались значимо более высокой ФВ ЛЖ на фоне тенденции к меньшим значениям КСО. Значимой корреляции между ФВ ЛЖ и ТЭЖ в нашем исследовании выявлено не было, что согласуется с данными литературы [94]. Однако, в нашей работе прослеживался тренд к более высоким значениям ФВ ЛЖ у пациентов с ТЭЖ  $> 3,4$  мм (Рисунок 6).

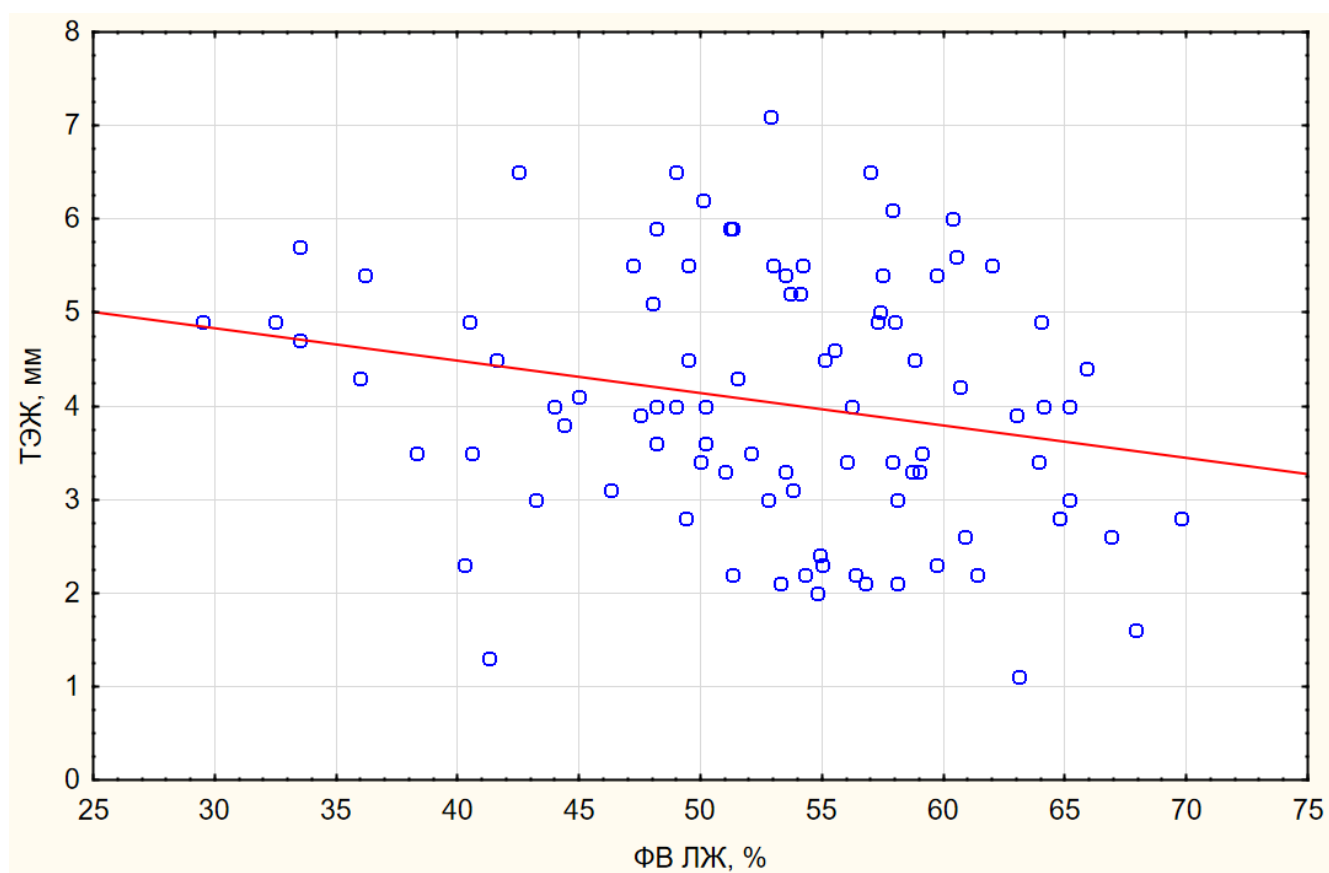


Рисунок 6 – Диаграмма рассеивания ФВ ЛЖ и толщина эпикардального жира

**Примечания.** ТЭЖ – толщина эпикардального жира, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Учитывая маловероятное значимое изменение толщины эпикардального жира за 6 недель постинфарктного периода у наших пациентов, можно предположить, что исходная ТЭЖ более 3,4 мм у пациентов без ИМ в анамнезе может быть

предиктором постинфарктной систолической дисфункции. В недавнем исследовании, где изучались пациенты после первого в жизни инфаркта миокарда, было также показано, что пациенты с ТЭЖ > 4 мм имеют более низкую ФВ ЛЖ, глобальную продольную деформацию миокарда и худший прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений [121].

Оценивая объемные параметры сердца у пациентов с ТЭЖ более 3,4 мм были выявлены значимо более высокие значения индексированного объема левого предсердия, что согласуется с данными литературы [87; 96]. Описано, что повышенные значения ТЭЖ могут указывать на дисфункцию левого предсердия [96] и у таких пациентов имеется повышенный риск развития фибрилляции предсердий [133]. Для оценки систолического резерва миокарда у пациентов с различной выраженностью эпикардального ожирения мы проанализировали данные нагрузочного тестирования (Таблица 22).

Таблица 22 - Параметры систолической функции ЛЖ у пациентов с различной выраженностью эпикардального ожирения (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	ТЭЖ ≤ 3,4 мм (n=34)		ТЭЖ > 3,4 мм (n=52)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
ФВ ЛЖ, %	58,0 [54,5; 60,4]*	55,3 [52,3; 58,6]*	54,1 [48,2; 57,2]*	48,2 [46,5; 57,2]*
ИНЛС	1,22 [1,13; 1,42]	1,25 [1,19; 1,41]	1,31 [1,13; 1,63]	1,31 [1,25; 1,72]
КДР, мм	51,1 [50,3; 55,4]	52,5 [50,9; 55,8]*	54,0 [51,0; 57,4]	56,0 [53,0; 59,0]*
КДО, мл	124,4 [119,6; 150,1]	132,4 [123,0; 152,1]*	141,3 [123,5; 162,3]	153,7 [135,3; 172,9]*
КСО, мл	53,8 [46,3; 58,4]	56,3 [53,1; 60,9]*	63,5 [55,0; 72,2]	70,9 [60,0; 81,5]*
УО, мл	77,5 [71,0; 83,5]	80,2 [65,2; 82,7]	73,5 [65,0; 84,5]	76,3 [68,9; 87,7]

**Примечания.** \* - значимые различия между подгруппами ( $p < 0,05$ ), ТЭЖ – толщина эпикардального жира, ФН – физическая нагрузка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, КДР – конечно-диастолической размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем.

Как видно из представленной таблицы 22, стресс-тест выявил возникновение более высоких значений КДР, КДО и КСО у пациентов с ТЭЖ более 3,4 мм ( $p < 0,05$ ). Более того, только у пациентов с ТЭЖ более 3,4 мм было выявлено значимое увеличение КДР и КДО в ответ на физическую нагрузку, КСО значимо увеличивался в обеих подгруппах. ФВ ЛЖ, как и исходно, значимо различались в пользу меньших значений у пациентов с ТЭЖ более 3,4 мм (Рисунок 7).

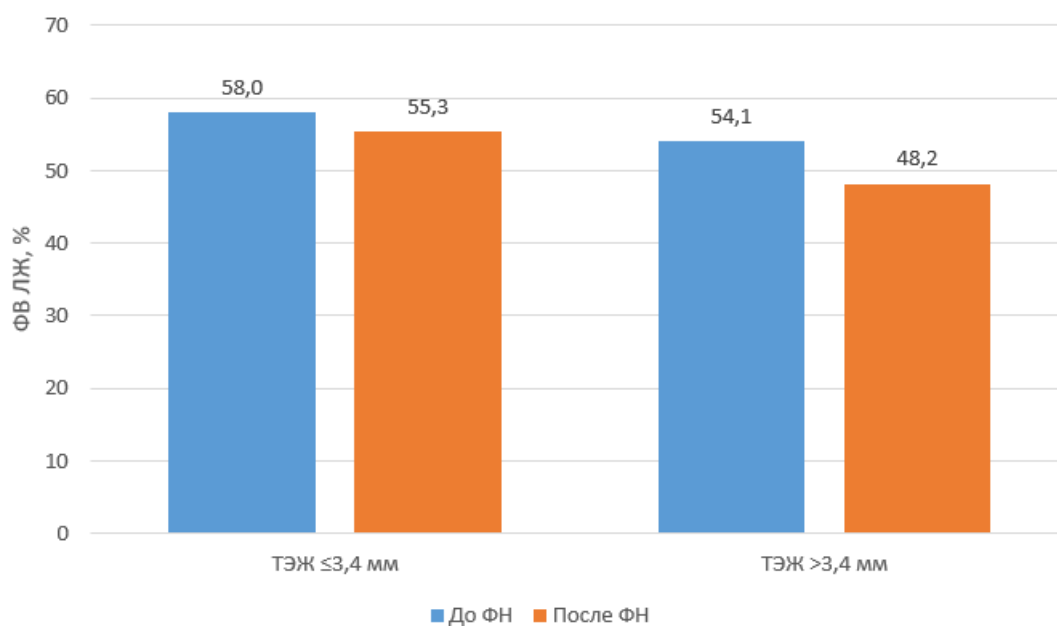


Рисунок 7 – Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с разной выраженностью эпикардиального ожирения

**Примечания.** ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФН – физическая нагрузка, ТЭЖ – толщина эпикардиального жира.

Таким образом, ТЭЖ более 3,4 мм являлась маркером постнагрузочной дилатации ЛЖ у пациентов после первого в анамнезе инфаркта миокарда, что указывало на латентную систолическую дисфункцию и сниженный систолический резерв миокарда.

Вопрос взаимосвязи объема эпикардиального жира и диастолической дисфункции до настоящего времени является дискуссионным. Встречаются как работы, демонстрирующие более выраженную диастолическую дисфункцию у лиц с большей ТЭЖ [43; 87; 154], так и исследования в которых была выявлена обратная корреляция между выраженностью эпикардиального ожирения и степенью диастолической дисфункции [106]. Следует отметить, что во всех вышеприведенных исследованиях ДД оценивалась в покое и остается неясным ассоциировано ли эпикардиальное ожирение с диастолическим резервом сердца.

Результаты оценки диастолической функции сердца у пациентов с разной выраженностью эпикардиального ожирения представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Сравнительная характеристика параметров диастолической функции у пациентов с разной выраженностью эпикардиального ожирения (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	ТЭЖ ≤ 3,4 мм (n=34)		ТЭЖ > 3,4 мм (n=52)	
	До ФН	После ФН	До ФН	После ФН
E/A	0,99 [0,81; 1,14]	1,02 [0,84; 1,17]	0,83 [0,65; 1,10]	0,79 [0,70; 1,16]
E, см/с	70,5 [59,6; 90,8]	76,6 [69,2; 98,9]	63,2 [54,9; 73,7]	72,1 [61,3; 83,3]
e', см/с	9,8 [7,5; 11,2]	9,2 [8,2; 12,4]*	8,2 [7,0; 9,8]	7,8 [6,7; 10,0]*
E/e'	7,8 [6,0; 9,9]	8,4 [5,8; 9,7]	8,2 [7,1; 9,0]	8,4 [7,5; 9,6]
DT, мс	183 [164; 201]	171 [165; 196]	179 [169; 190]	179 [169; 190]
IVRT, мс	75 [68; 83]*	74 [63; 91]	88 [79; 94]*	79 [71; 88]
TR Vmax, м/с	2,19 [1,93; 2,51]	2,41 [2,19; 2,69]	2,14 [1,78; 2,37]	2,34 [2,13; 2,57]

**Примечания.** \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), ТЭЖ – толщина эпикардиального жира, ФН – физическая нагрузка, E – скорость раннего диастолического наполнения, A – скорость позднего диастолического наполнения, e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Как видно из вышепредставленной таблицы 23, в покое пациенты с ТЭЖ > 3,4 мм имели значимо более длительное время изоволюмического расслабления

IVRT ( $p = 0,041$ ), что может указывать на более выраженные фиброзные изменения левого желудочка, препятствующие адекватному расслаблению миокарда во время процесса изоволюмической релаксации у пациентов с более выраженным эпикардальным ожирением.

Оценка диастолической функции после стресс-теста продемонстрировала значимые различия по скорости раннего движения фиброзного кольца митрального клапана  $e'$  между подгруппами после физической нагрузки без существенного влияния на постнагрузочные значения  $E/e'$ .

Полученные нами данные частично согласуются с данными литературы, где была продемонстрирована более выраженная диастолическая дисфункция у пациентов с большей выраженностью эпикардального ожирения [87].

Таким образом, у пациентов на 6 неделе постинфарктного периода толщина эпикардального жира более 3,4 мм была ассоциирована с более выраженными систолической и диастолической дисфункциями миокарда.

### 3.9. Структурно-функциональное состояние постинфарктного миокарда и сосудисто-эндотелиальный фактор роста

Полученные нами данные показали значимые различия по сывороточному содержанию VEGF между пациентами после перенесенного острого инфаркта миокарда и здоровыми лицами – 289 [150; 512] и 181 [96; 235] пг/мл ( $p = 0,02$ ) соответственно, что согласуется с данными литературы [178].

Хотя в настоящее время за пороговые значения VEGF рядом исследователей предлагается концентрация в сыворотке крови 300 пг/мл [10; 177], учитывая отсутствие общепринятых пороговых значений, в рамках нашего исследования по сопоставлению структурно-функциональных параметров сердца и содержанию VEGF, все пациенты были разделены на две группы по концентрации VEGF по медиане:

1 группа – < 289 пг/мл (n=47), 2 группа - ≥ 289 пг/мл (n=47). Сравнительная характеристика между группами 1 и 2 отображена в таблице 24.

Таблица 24 - Постинфарктный миокард и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	VEGF < 289 пг/мл (n=47)	VEGF ≥ 289 пг/мл (n=47)	p value
ФВ ЛЖ, %	57,1 [54,2; 60,8]*	49,5 [44,1; 56,2]*	< 0,01
ФУ ЛЖ, %	31,8 [30,4; 34,7]*	26,9 [22,4; 30,1]*	< 0,01
ИНЛС	1,25 [1,13; 1,39]*	1,38 [1,19; 1,81]*	0,04
КДР, мм	53,5 [50,8; 56,5]	52,6 [51,0; 55,0]	0,60
КСР, мм	36,8 [34,2; 38,9]	38,9 [36,5; 41,4]	0,07
КДО, мл	138,6 [122,8; 156,9]	133,0 [123,8; 147,4]	0,60
КСО, мл	56,6 [46,7; 64,0]	64,7 [56,3; 74,7]	0,07
УО, мл	80,7 [71,9; 91,0]*	66,3 [60,9; 76,4]*	< 0,01
ИММЛЖ, мм/м <sup>2</sup>	108,4 [93,6; 119,7]	101,5 [93,0; 116,5]	0,65
ОТС	0,415 [0,393; 0,447]	0,421 [0,396; 0,453]	0,68

**Примечания.** VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка, ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости, КДР – конечно-диастолической размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки.

Как видно из таблицы 24, пациенты с концентрацией VEGF ≥ 289 пг/мл характеризовались значимо меньшей ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами у которых



концентрация была менее 289 пг/мл. Подобная направленность различий отмечалась относительно ФУ левого желудочка. В поддержку гипотезы о сниженной систолической функции ЛЖ у пациентов с повышенными значениями VEGF выступали значимо более низкие значения ударного объема и более выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ. В отличие от КДО наблюдалась тенденция к увеличению КСО у пациентов с повышенными значениями VEGF ( $p = 0,07$ ), что также может указывать на нарушенную сократительную способность ЛЖ. По данным экспериментальных работ на крысах внутривенное введение VEGF дозозависимым образом снижает сердечный выброс и ударный объем ЛЖ [91], что может указывать на кардиодепрессивный эффект повышенных концентраций VEGF в периферической крови.

При проведении однофакторного корреляционного анализа не было выявлено прямой взаимосвязи между ФВ ЛЖ и концентрацией VEGF, однако была выявлена отрицательная слабая корреляция между фракцией укорочения ЛЖ и концентрацией VEGF ( $r = -0,20$ ,  $p < 0,05$ ), между ударным объемом ЛЖ и VEGF ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Редкие работы освещают вопрос взаимосвязи функции левого желудочка и концентрации VEGF, так Ríos-Navarro C. et al. [175] продемонстрировали обратную корреляционную связь VEGF-A и систолической функции ЛЖ в эксперименте на мышах, однако следует отметить, что данная взаимосвязь была обнаружена только при инфаркте миокарда с последующей реперфузией. В другой работе, где изучалась связь VEGF со структурно-функциональными параметрами миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, также были выявлены повышенные значения VEGF у пациентов со сниженными ФВ, ФУ ЛЖ [202].

Таким образом, выявленные в ходе исследования значения VEGF выше медианных ассоциировались с меньшей ФВ, ФУ ЛЖ, более выраженным нарушением локальной сократимости ЛЖ, что косвенно может свидетельствовать о более выраженной экспрессии VEGF у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Результаты исследования согласуются с данными других исследователей [120; 202].

Учитывая многочисленные работы, демонстрирующие усугубление диастолической дисфункции у пациентов, принимающих анти-VEGF препараты (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.) [84; 203], представляет особый интерес изучение параметров диастолической дисфункции у пациентов с различной концентрацией VEGF (Таблица 25).

Таблица 25 - Параметры диастолической дисфункции и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Me [Q25; Q75])

Параметры, ед.	VEGF < 289 пг/мл (n=47)	VEGF ≥ 289 пг/мл (n=47)
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,7 [24,5; 33,2]	28,5 [25,6; 30,1]
Е/А	0,89 [0,77; 1,15]	0,90 [0,71; 1,08]
Е, см/с	65,4 [59,9; 80,8]	63,2 [54,9; 71,1]
е', см/с	8,85 [7,35; 11,30]	7,50 [6,40; 9,90]
Е/е'	8,23 [6,82; 9,63]	7,81 [6,65; 10,03]
DT, мс	181 [167; 214]	179 [163; 204]
IVRT, мс	83 [71; 92]	79 [71; 92]
TR Vmax, м/с	2,29 [1,94; 2,49]	2,01 [1,52; 2,23]

**Примечания.** VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, е' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

Оценивая параметры диастолической дисфункции ЛЖ в группах с разным содержанием VEGF, не было выявлено значимых различий у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (Таблица 25).

Как видно из таблиц 24 и 25, повышенные уровни сосудисто-эндотелиального фактора роста преимущественно ассоциированы с систолической дисфунк-

цией, нежели с диастолической. Таким образом можно предположить, что в отличие от ишемии и некроза кардиомиоцитов, результатом которых является систолическая дисфункция, повышенное давление наполнения ЛЖ не является индуктором экспрессии VEGF у пациентов после острого инфаркта миокарда на 6 неделе постинфарктного периода.

Доказано, что эпикардальная жировая ткань активно участвует в процессах клеточного воспаления в миокарде [142] и, учитывая доказанную провоспалительную активность VEGF [206], можно предположить взаимосвязь толщины эпикардального жира и содержания VEGF в периферической крови у пациентов с ИБС. В литературе существуют противоречивые данные о наличии взаимосвязи между содержанием VEGF и объемом эпикардальной жировой ткани [60; 153].

В рамках нашего исследования, оценивая группы с содержанием VEGF выше и ниже медианных значений (289 пг/мл) относительно толщины эпикардального жира, не было выявлено значимых различий – 4,35 [3,00; 5,05] мм и 3,50 [3,10; 4,70] мм соответственно ( $p > 0,05$ ). Корреляционных взаимосвязей между содержанием VEGF и толщиной эпикардальной жировой ткани не было выявлено ни среди пациентов, ни в контрольной группе. Таким образом, наши данные не согласуются с данными литературы, где была выявлена связь между объемом эпикардальной жировой ткани и содержанием VEGF [60].

Таким образом, повышенные значения VEGF у пациентов через 6 недель после острого инфаркта миокарда сопровождались систолической дисфункцией ЛЖ в отличие от диастолической, не выявлено взаимосвязи между толщиной эпикардального жира и содержанием VEGF в сыворотке крови пациентов на 6 неделе постинфарктного периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая ценность постинфарктной кардиальной дисфункции после коронарной реваскуляризации является наиболее обсуждаемым вопросом ввиду ежегодного увеличения числа инвазивных коронарных вмешательств [18]. Особое место занимают вопросы взаимоотношения маркеров дисфункции миокарда и непосредственно систоло-диастолическая сердечная недостаточность у пациентов после инфаркта миокарда [121].

Известно, что систолическая и диастолическая дисфункции сердца в постинфарктном периоде ассоциированы с худшим прогнозом [47; 119] и данные патологии требуют более пристального наблюдения и интенсивного лечения. Уточнение диагностической значимости маркеров сердечной дисфункции позволяет выделить группы пациентов находящихся в зоне максимального риска и проводить адекватные клинико-диагностические мероприятия по предотвращению осложнений.

Доказано, что диастолическая дисфункция у пациентов после ИМ ассоциирована с худшим прогнозом, однако ее распространенность в эру повсеместного применения первичных ЧКВ является предметом дискуссии. Оценка распространенности диастолической дисфункции среди пациентов после ИМ выявила отсутствие верифицированной диастолической дисфункции у 44% пациентов. Проведение диастолического стресс-теста показало, что основная часть пациентов с сохранной ФВ ЛЖ после ИМ на 6 неделе постинфарктного периода имеет относительно сохранную диастолическую функцию сердца, которая обеспечивает адекватный ответ на физическую нагрузку без значимого повышения давления наполнения ЛЖ. В целом, ДСТ ввиду своей относительной безопасности и невысокой стоимости рекомендован для пациентов с подозрением на СНсФВ и одышкой неопределенного происхождения с целью дифференциальной диагностики.

Наличие Q-ИМ характеризовалось выявлением более выраженной дилатации камер сердца до и после нагрузки без существенных различий по ФВ и УО ЛЖ.

Действующие клинические рекомендации по лечению и диагностике ИМпСТ регламентируют контроль только ФВ ЛЖ при выписке пациента из стационара, однако по данным литературы, увеличение таких объемных параметров как КСО и КДО могут иметь не менее весомое диагностическое значение при прогнозировании неблагоприятных событий в сравнении с изолированной оценкой ФВ ЛЖ [123]. Пациенты с Q-ИМ характеризуются более выраженной диастолической дисфункцией сердца, которая проявляется после проведения диастолического стресс-теста, что может свидетельствовать о более выраженном фиброзе миокарда [128].

Известно, что ГЛЖ является фактором риска у пациентов с ИБС ввиду повышения потребности миокарда в кислороде, однако до настоящего времени полностью взаимоотношения ГЛЖ и постинфарктной кардиальной дисфункции не определены [44; 184]. В рамках нашего исследования было показано, что пациенты с ГЛЖ характеризуются более выраженным структурно-функциональным ремоделированием ЛЖ, что выражается в более низкой ФВ ЛЖ и увеличенными КДР, КДО и КСО ЛЖ ( $p < 0,05$ ) как до нагрузки так и после проведения стресс-теста. Известно, что ГЛЖ является одним из ведущих компонентов развития диастолической дисфункции [34], однако недостаточно изучена диагностическая роль диастолического стресс-теста у данной когорты пациентов. Проведенный стресс-тест выявил наличие латентной диастолической дисфункцией у пациентов с ГЛЖ после перенесенного ИМ, которая проявляется уменьшением ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана  $e'$  после физической нагрузки. Таким образом, учитывая неблагоприятное влияние систолической и диастолической дисфункции на прогноз у пациентов после ИМ, требуется более строгий контроль гипотензивной терапии у пациентов с наличием ГЛЖ в группе риска ИМ и у лиц уже имеющих данную патологию в анамнезе.

Изучение эпикардального ожирения у пациентов с сердечной недостаточностью является актуальным вопросом особенно в свете работ, посвященных так называемому «парадоксу ожирения» [147]. Нами было показано, что значения ТЭЖ  $> 3,4$  мм, измеренные с помощью трансторакальной эхокардиографии, ассоциированы со сниженной исходной и постнагрузочной систолической функцией левого

желудочка, а проведение стресс-теста выявило значимое увеличение КДР, КДО, КСО у лиц с большими значениями ТЭЖ. Оценка диастолической функции выявила наличие удлиненного времени извольномического сокращения в покое и более низкой постнагрузочной ранней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана  $e'$  у пациентов с ТЭЖ  $> 3,4$  мм. Таким образом, была подтверждена инфилтративно-липотоксическая гипотеза, результатом которой является более выраженная дисфункция миокарда у пациентов с большими значениями толщины эпикардального жира.

В условиях ишемии и коронарной недостаточности следует рассматривать факторы формирования нового сосудистого русла как неотъемлемых участников процесса постинфарктного ремоделирования миокарда. Одним из ярких представителей семейства сосудистых факторов, активно участвующих в процессе неоангиогенеза, является сосудисто-эндотелиальный фактор роста [180], однако роль этого маркера в контексте кардиальной дисфункции до конца не определена [69; 172]. Нами было продемонстрировано, что пациенты на 6 неделе после перенесенного инфаркта миокарда со значениями VEGF выше медианных имеют значимо более выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ. Механизм этого до настоящего времени остается неясным, однако можно предположить, что это является компенсаторным механизмом, целью которого является стимуляция неоангиогенеза, однако для однозначного вывода требуются дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов.

Исследование подтверждает целесообразность комплексной оценки вышеописанных предикторов и маркеров кардиальной дисфункции как до, так и после инфаркта миокарда. Некоторые из них (выраженность эпикардального ожирения, ГЛЖ) позволяют оценить возможные риски возникновения постинфарктной кардиальной дисфункции до возникновения ИМ и, таким образом, проводить более активную первичную и вторичную профилактику инфаркта миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. Постинфарктный период у пациентов, перенесших острый Q- и не-Q-инфаркт миокарда, сопровождается наличием систолической (31%) и диастолической (56%) кардиальной дисфункции на фоне увеличенных линейно-объемных параметров сердца (КДР, КДО, КСО) и отсутствия связи с сердечно-сосудистыми факторами риска (избыточная масса тела, ожирение 1 степени, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа).

2. Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, ассоциировано с более выраженной, по сравнению с пациентами без гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункцией (ФВ 54,1% и 56,2%,  $p < 0,05$ ), увеличенными КДР (55,0 мм и 51,0 мм,  $p < 0,05$ ), КДО (147,4 мл и 123,8 мл,  $p < 0,05$ ), КСО (65,8 мл и 54,8 мл,  $p < 0,05$ ) и сопровождается отрицательной динамикой (снижение ФВ с 54,1% до 47,6%,  $p = 0,02$ ) после стресс-теста.

3. Толщина эпикардального жира более 3,4 мм у пациентов, перенесших острый инфаркта миокарда, ассоциирована с более высокими значениями индексированного объема левого предсердия (29,0 мл/м<sup>2</sup> и 26,5 мл/м<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ) и систоло-диастолической дисфункцией в виде более низкой ФВ ЛЖ (54,1% и 58,0%,  $p < 0,05$ ), увеличенного времени изоволюмического расслабления (88 мс и 75 мс,  $p < 0,05$ ), постнагрузочного увеличения КДР (56,0 мл и 52,5 мл,  $p < 0,05$ ), КСО ЛЖ (70,9 мл и 56,3 мл,  $p < 0,05$ ).

4. Уровень сывороточного содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста выше 297 нг/мл ассоциирован с более низкой контрактильной способностью миокарда (ФВ 49,5% и 57,1%,  $p < 0,01$ ; ИНЛС 1,38 и 1,25,  $p = 0,04$ ; УО 66,3 мл и 80,7 мл,  $p < 0,01$ ) и не связан с диастолической дисфункцией.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При разработке индивидуальной программы амбулаторно-поликлинической реабилитации у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, рекомендуется учитывать наличие предикторов (наличие ГЛЖ, толщина эпикардального жира более 3,4 мм) и маркеров (сывороточное содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста более 289 пг/мл) кардиальной дисфункции.

Для выявления латентных нарушений систолической и диастолической функции сердца у пациентов с гипертрофией левого желудочка и наличием Q-инфаркта миокарда рекомендуется проведение стресс-теста с физической нагрузкой в постинфарктном периоде.

## ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспектива дальнейших исследований предусматривает изучение гендерно-возрастных аспектов липотоксичности в развитии постинфарктной кардиальной дисфункции после стентирования коронарных артерий и возможностей прогнозирования повторных реваскуляризаций.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДД – диастолическая дисфункция

ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров

ДСТ – диастолический стресс-тест

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ

ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО – конечно-систолический объем левого желудочка

КСР – конечно-систолический размер левого желудочка

КРЛЖ – концентрическое ремоделирования левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

ОБ – окружность бедер

ОКС – острый коронарный синдром

ОТ – окружность талии

- ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка
- ОХС – общий холестерин
- СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
- СН – сердечная недостаточность
- ТЛТ – тромболитическая терапия
- ТЭЖ – толщина эпикардальной жировой ткани
- УО – ударный объем
- ФВ – фракция выброса
- ФН – физическая нагрузка
- ФУ – фракция укорочения
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
- ЭЖ – эпикардальный жир
- ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
- DT – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка
- E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
- e` - пиковая усредненная скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана
- A – пиковая скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка
- IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка
- TR Vmax – пиковая скорость трикуспидальной регургитации
- VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басалай, О. Н. Роль воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда / О.Н. Басалай, М.И. Бушма, О.А. Борисенок // Медицинские новости. – 2020. – № 6 (309). – С. 13-18.
2. Бойцов, С. А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С.А. Бойцов, С.И. Проваторов // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 5-10.
3. Бубнова, М. Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запуске сердечно-сосудистого континуума. Клинические эффекты орлистата / М.Г. Бубнова // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 116-122.
4. Взаимосвязь уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови и полиморфизма гена VEGFA с ишемической болезнью сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / В.В. Климонтов, Н.В. Тянь, Н.Б. Орлов [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 17-22.
5. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, М.Н. Алёхин [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 48-63.
6. Драпкина, О. М. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин // Журнал сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 208-216.

7. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – №. 6. – С. 9-19.
8. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования / Ю.Л. Шевченко, Г.Г. Борщев, В.С. Фомина [и др.] // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. 68-71.
9. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 119-249.
10. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови и активатора плазминогена урокиназного типа в опухоли при локализованном раке молочной железы / Л.К. Овчинникова, О.И. Костылева, А.А. Тулеуова [и др.] // Вестник Тамбовского Университета. Серия естественные и технические науки. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 532-540.
11. Малов, Ю. С. Ценность фракции выброса левого желудочка в диагностике сердечной недостаточности / Ю.С. Малов, И.И. Яровенко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №. 1. – С. 68-74.
12. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Л.В. Квиткова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 33-39.
13. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.В. Аверков, Д.В. Дупляков, Гиляров М.Ю. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 251-310.
14. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика / М.Г. Бубнова, О.Л. Барбараш, А.А. Долецкий [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 6-52.

15. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 149-202.
16. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике / Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4 (144). – С. 81-87.
17. Российский статистический ежегодник. 2022: Статистический сборник / Росстат / С.С. Галкин, С.Н. Бобылев, Е.А. Бурлакова [и др.] // – М., 2022 – 691 с.
18. Семёнов, В. Ю. Динамика числа реваскуляризаций миокарда в России и мире в 2000-2018 годах / В.Ю. Семёнов, И.В. Самородская // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 68-78.
19. Солдатова, О. А. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда, при формировании хронической сердечной недостаточности / О.А. Солдатова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 1 (25). – С. 91-98.
20. Стаценко, М. Е. Клиническое значение определения эпикардиального жира у больных артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 260-269.
21. Титова, А.Н. Дисфункция левого желудочка после операций реваскуляризации миокарда на открытом сердце: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.05 / А.Н. Титова. – Санкт-Петербург, 2016. – 119 с.
22. Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография: возможности и ограничения метода / Н.Н. Носенко, С.В. Поташев, Т.В. Симагина [и др.] // Внутренняя медицина. – 2007. – № 6. – С. 6.
23. Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных после аортокоронарного шунтирования / И.А. Хлопина, Е.Н. Шацова, В.В. Лупачев

- [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 196-202.
24. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 11. – С. 311-374.
25. Черноземова, А. В. Диастолическая функция и ремоделирование миокарда у больных после коронарного шунтирования / А.В. Черноземова, И.А. Хлопин, Е.Н. Шацова. Архангельск., 2009. – 32 с.
26. Чумакова, Г. А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №. 4 (132). – С. 89-96.
27. Эпикардальная жировая ткань как маркер висцерального ожирения и ее связь с метаболическими параметрами и ремоделированием левых отделов сердца у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением / Н.В. Блинова, М.О. Азимова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 9. – С. 68-76.
28. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома / О.Ю. Кореннова, Е.А. Турушева, С.П. Подольная [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 295-306.
29. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M.Roffi, C.Patrono, J.P. Collett [et al.] // Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). – 2015. – Vol. 73(12). – P. 1207-1294.
30. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B.Ibanez, S.James, S.Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39(2). – P. 119-177.

31. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas heart study / M.G. Khouri, R.M. Peshock, C.R. Ayers [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2010. – Vol. 3(2). – P. 164-171.
32. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group / T. Erdei, O.A. Smiseth, P. Marino [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16(12). – P. 1345-1361.
33. Acceleration of the wavefront of myocardial necrosis by chronic hypertension and left ventricular hypertrophy in dogs / K.C. Dellsperger, J.L. Clothier, J.A. Hartnett [et al.] // *Circulation Research*. – 1988. – Vol. 63(1). – P. 87-96.
34. An effect of left ventricular hypertrophy on mild-to-moderate left ventricular diastolic dysfunction / S. Kattel, S. Memon, K. Saito [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 57(2). – P. 92-98.
35. Anderson, B. A. Diastolic Echocardiographic Examination / B.A. Anderson, D.J. Burstow // *Diastology: Clinical Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. – 2020. – P. 217.
36. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction / A.M. Richards, M.G. Nicholls, R.W. Troughton [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39(7). – P. 1182-1188.
37. Antman, E. M. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions / E.M. Antman, K.M. Fox // *American Heart Journal*. – 2000. – Vol. 139(3). – P. 461-475.
38. Apte, R. S. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara // *Cell*. – 2019. – Vol. 176(6). – P. 1248-1264.
39. Aronow, W. S. Hypertension and left ventricular hypertrophy / W.S. Aronow // *Annals of Translational Medicine*. – 2017. – Vol. 5(15). – P. 310.
40. Artemniak-Wojtowicz, D. Obesity and chronic inflammation crosslinking / D.Artemniak-Wojtowicz, A.Kucharska, B.Pyrżak // *Central European Journal of Immunology*. – 2020. – Vol. 45(4). – P. 461-468.

41. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease / D. Liu, D. Oder, T. Salinger [et al.] // *Open Heart*. – 2018. – Vol. 5(2). – P. e000803.
42. Association of epicardial fat volume with increased risk of obstructive coronary artery disease in Chinese patients with suspected coronary artery disease / W. Yu, B. Liu, F. Zhang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10(6). – P. e018080.
43. Association of volumetric epicardial adipose tissue quantification and cardiac structure and function / N. Nerlekar, R.G. Muthalaly, N. Wong [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7(23). – P. e009975.
44. Asymptomatic left ventricular hypertrophy is a potent risk factor for the development of HFpEF but not HFrEF: results of a retrospective cohort study / A. Ovchinnikov, E. Belyavskiy, A. Potekhina [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11(13). – P. 3885.
45. Bates, D. O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability / D.O. Bates // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 87(2). – P. 262-271.
46. Behairy, N. H. E. D. Evaluation of left ventricle diastolic dysfunction in ischemic heart disease by CMR: Correlation with echocardiography and myocardial scarring / N.H.E.D. Behairy, M. Homos, A. Ramadan // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2014. – Vol. 45(4). – P. 1099-1104.
47. Berliner, D. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction / D. Berliner, A. Hänselmann, J. Bauersachs // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2020. – Vol. 117(21). – P. 376.
48. Bombardini, T. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis / T. Bombardini // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2005. – Vol. 3. – P. 1-22.
49. Braile, M. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases / M. Braile, S. Marcella, L. Cristinziano // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(15). – P. 5294.



50. Bucholz, E. M. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined / E.M. Bucholz, A.L. Beckman, H.A. Krumholz // *American Heart Journal*. – 2016. – Vol. 172. – P. 173-181.
51. Carabello, B. A. The pathophysiology of afterload mismatch and ventricular hypertrophy / B.A. Carabello // *Structural Heart*. – 2021. – Vol. 5(5). – P. 446-456.
52. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment / P.S. Azevedo, B.F. Polegato, M.F. Minicucci [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2015. – Vol. 106. – P. 62-69.
53. Cardioprotective effect of VEGF and venom VEGF-like protein in acute myocardial ischemia in mice: effect on mitochondrial function / E. Messadi, Z. Aloui, E. Belaidi [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2014. – Vol. 63(3). – P. 274-281.
54. Changes in diastolic regional stiffness of the left ventricle before and after coronary artery bypass grafting / R. Higashita, M. Sugawara, Y. Kondoh [et al.] // *Heart and Vessels*. – 1996. – Vol. 11. – P. 145-151.
55. Changes in the QRS complex and ST segment in transmural and subendocardial myocardial infarctions. A clinicopathologic study / H. Raunio, V. Rissanen, T. Romppanen [et al.] // *American Heart Journal*. – 1979. – Vol. 98(2). – P. 176-184.
56. Choong, C. Y. Left ventricle V: Diastolic function—its principles and evaluation / C.Y. Choong // *Principles and Practice of Echocardiography*, 2nd edn. Philadelphia: Lea and Febiger. – 1994. – P. 721-780.
57. Clinical effects of hypertension on the mortality of patients with acute myocardial infarction / D.G. Kang, M.H. Jeong, Y. Ahn [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2009. – Vol. 24(5). – P. 800-806.
58. Clinical Implications and Correlates of Q Waves in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolysis: Observations from the CLARITY-TIMI 28 Trial / J.W. Waks, M.S. Sabatine, C.P. Cannon [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2014. – Vol. 37(3). – P. 160-166.
59. Clinical significance of early-diastolic tissue velocity imaging of lateral mitral annulus for prognosis of nonischemic left ventricular dysfunction / H. Kim, I.C. Kim,

- S.W. Choi [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2020. – Vol. 48(3). – P. 160-167.
60. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease / Q. Wu, Y. Chen, S. Chen [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – Vol. 19(2). – P. 1095-1102.
61. Correlation between circulating vascular endothelial growth factor levels and coronary artery disease and its influence on the establishment of coronary collateral circulation: a systematic review and meta-analysis. / T. Wang, J. Tian, S. Han [et al.] // *Journal of Xiangya Medicine* – 2021. – Vol. 6(14). – P. 1-13.
62. Correlation between diastolic dysfunction and coronary artery disease on coronary computed tomography angiography / A. Jamiel, A.M. Ahmed, I. Farah [et al.] // *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*. – 2016. – Vol. 17(1). – P. 13.
63. Correlation of coronary artery disease and left ventricular hypertrophy / K. Khalid, J. Padda, D. Ismail [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13(8). – P. e17550.
64. Correlation of epicardial fat and anthropometric measurements in Asian-Indians: A community based study / R. Shetty, G. Vivek, K. Naha [et al.] // *Avicenna Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 2(04). – P. 89-93.
65. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42(48). – P. 4901-4901.
66. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention / A. Kini, J.D. Marmur, S. Kini [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34(3). – P. 663-671.

67. Cut-off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population / M.M. Lima-Martínez, M. Paoli, J.H. Donis [et al.] // *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. – 2013. – Vol. 60(10). – P. 570-576.
68. Dagres, N. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? / N. Dagres, G. Hindricks // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34(26). – P. 1964-1971.
69. Decreased serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with congestive heart failure / H. Arakawa, U. Ikeda, Y. Hojo [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89(2). – P. 207-208.
70. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study / B. Ruo, J.S. Rumsfeld, M.A. Hlatky [et al.] // *JAMA*. – 2003. – T. 290(2). – P. 215-221.
71. Development and prognosis of non-Q-wave myocardial infarction in the thrombolytic era / S.G. Goodman, A. Barr, A. Langer [et al.] // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 144(2). – P. 243-250.
72. Diabetes in patients with heart failure with reduced ejection fraction during hospitalization: a retrospective observational study / Y. Zhou, M. Wang, S. Wang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 727188.
73. Diagnostic and prognostic implications of left ventricular cavity obliteration response to dobutamine echocardiography / M.A. Secknus, O.N. Niedermaier, M.S. Lauer [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 81(11). – P. 1318-1322.
74. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? / L. Ernande, C. Bergerot, E.R. Rietzschel [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – Vol. 24(11). – P. 1268-1275.
75. Diastolic dysfunction in women with signs and symptoms of ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: a hypothesis-generating study / M.D.

- Nelson, L.S. Szczepaniak, J. Wei [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7(3). – P. 510-516.
76. Diastolic function is impaired in patients with prehypertension: data from the EPI-Porto study / R. Ladeiras-Lopes, R. Fontes-Carvalho, E.M. Vilela [et al.] // *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*. – 2018. – Vol. 71(11). – P. 926-934.
77. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension / L. Van Heerebeek, N. Hamdani, M.L. Handoko [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117(1). – P. 43-51.
78. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography / J.W. Ha, J.K. Oh, P.A. Pellikka [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. – Vol. 18(1). – P. 63-68.
79. Does body mass index influence mortality in patients with heart failure? / E. Zamora, J. Lupón, A. Urrutia [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2007. – Vol. 60(11). – P. 1127-1134.
80. Dönmez, Y. Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia / Y. Dönmez, A. Bulut // *Journal of Ultrasound*. – 2019. – Vol. 22. – P. 309-314.
81. Early and late changes in left ventricular filling after acute myocardial infarction and the effect of infarct size / A. Pipilis, T.E. Meyer, O. Ormerod [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1992. – Vol. 70(18). – P. 1397-1401.
82. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue—a marker of visceral adiposity / N. Singh, H. Singh., H.K. Khanijoun [et al.] // *McGill Journal of Medicine: MJM*. – 2007. – Vol. 10(1). – P. 26.
83. Echocardiographic left ventricular geometry profiles for prediction of stroke, coronary heart disease and all-cause mortality in the Chinese community: a rural cohort population study / T. Li, G. Li, X. Guo [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 1-10.
84. Echocardiography assessment of the impact of bevacizumab on systolic and diastolic function of left ventricle in patients with metastatic cancer / A. Michelongona,

- K. Toutouzas, A. Synetos [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59(13S). – P. E1247-E1247.
85. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons / J.N. Kirkpatrick, M.A. Vannan, J. Narula [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50(5). – P. 381-396.
86. Effect of antecedent hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction / J.J. Thune, J. Signorovitch, L. Kober [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51(1). – P. 48-54.
87. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function / M. Çetin, S.A. Kocaman, M.E. Durakoğlugil [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61(5). – P. 359-364.
88. Effect of overweight and obesity on the left ventricular systolic and diastolic functions in patients with acute myocardial infarction / F. Poyraz, M. Turfan, S.A. Kocaman [et al.] // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2012. – Vol. 35(4). – P. E229-E236.
89. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging / M. Alam, J. Wardell, E. Andersson, [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2000. – Vol. 13. – №. 5. – C. 343-352.
90. Effects of pre-existing left ventricular hypertrophy on ventricular dysfunction and remodeling following myocardial infarction in rats / O. Nass, X.P. Yang, Y.H. Liu [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2002. – Vol. 21(10). – P. 1113-1119.
91. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance / R. Yang, G.R. Thomas, S. Bunting [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1996. – Vol. 27(6). – P. 838-844.
92. Epicardial adipose tissue accumulation and essential hypertension in non-obese adults / D. Austys, A. Dobrovolskij, V. Jablonskienė [et al.] // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55(8). – P. 456.

93. Epicardial adipose tissue and outcome in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction / G. Van Woerden, D.I.J. Van Veldhuisen, O.C. Manintveld [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2022. – Vol. 15(3). – P. e009238.
94. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure / C. Doesch, D. Haghi, S. Flüchter [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2010. – Vol. 12(1). – P. 1-9.
95. Epicardial adipose tissue in the general middle-aged population and its association with metabolic syndrome / A. Calabuig, J. Barba, M.J. Guembe [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2017. – Vol. 70(4). – P. 254-260.
96. Epicardial adipose tissue is associated with left atrial dysfunction in people without obstructive coronary artery disease or atrial fibrillation / L. Zhao, D.L. Harrop, A.C.T. Ng [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 34(8). – P. 1019-1025.
97. Epicardial adipose tissue related to left atrial and ventricular function in heart failure with preserved versus reduced and mildly reduced ejection fraction / X. Jin, C.L. Hung, W.T. Tay [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24(8). – P. 1346-1356.
98. Epicardial adipose tissue removal potentiates outward remodeling and arrests coronary atherogenesis / M.L. McKenney-Drake, S.D. Rodenbeck, R.S. Bruning [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 103(5). – P. 1622-1630.
99. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease / S. Eroglu, L.E. Sade, A. Yildirim [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2009. – Vol. 19(3). – P. 211-217.
100. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging / M. Guglielmo, A. Lin, D. Dey [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2021. – Vol. 321. – P. 30-38.
101. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study / F. Mookadam, R. Goel, M.S. Alharthi [et al.] // *Heart Views: the Official Journal of the Gulf Heart Association*. – 2010. – Vol. 11(3). – P. 103.

102. Epicardial fat as a contributing factor to diastolic dysfunction / Y.H. Jung, S.B. Yoon, W.Y. Kim [et al.] // *Korean Journal of Family Practice*. – 2016. – Vol. 6(1). – P. 26-31.
103. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction—a specific HFpEF phenotype / A. Elsanhoury, V. Nelki, S. Kelle [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 720690.
104. Epicardial fat in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / J. Tromp, J.A. Bryant, X. Jin [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23(5). – P. 835-838.
105. Epicardial fat thickness is associated with abnormal left ventricle geometry in newly diagnosed hypertension / T. Şeker, C. Türkoğlu, H. Harbalıoğlu [et al.] // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2018. – Vol. 34(3). – P. 280.
106. Epicardial fat volume is inversely correlated with the degree of diastolic dysfunction and outcome in patients with heart failure with preserved ejection fraction / G. Karakus, C. Tufaro, B.A. Marzluf [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34(S1). – P. 4226.
107. Epicardial Fat Volume, Cardiac Function, and Incident Heart Failure: The Rotterdam Study / B. Arshi, H.A. Aliahmad, M.A. Ikram [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – Vol. 12(1). – P. e026197.
108. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction / Y. Hojo, U. Ikeda, Y. Zhu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35(4). – P. 968-973.
109. Ghali, J. K. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease / J.K. Ghali, Y. Liao, R.S. Cooper // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1998. – Vol. 31(7). – P. 1635-1640.
110. Ha, J. W. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing / J.W. Ha, O.S. Andersen, O.A. Smiseth // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – T. 13(1). – P. 272-282.

111. Hassan Ayman, K. M. Correlation between left ventricular diastolic dysfunction and dyslipidaemia in asymptomatic patients with new-onset type 2 diabetes mellitus / K.M. Hassan Ayman, A. Abdallah Mahmoud // *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 33. – P. 1-11.
112. Heart failure with preserved ejection fraction / Y. Kazuhiro, S. Yasushi, O. Tomohito [et al.] // *日本循環器學誌*. – 2009. – Vol. 73(3). – P. 404-410.
113. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction / M.T. Maeder, B.R. Thompson, H.P. Brunner-La Rocca [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56(11). – P. 855-863.
114. Horwich, T. B. Obesity and the obesity paradox in heart failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, A.L. Clark // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 61(2). – P. 151-156.
115. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis / Y. Xu, X. Cheng, K. Hong [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2012. – Vol. 23(4). – P. 227-233.
116. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases / N. Venteclef, V. Guglielmi, E. Balse [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36(13). – P. 795-805.
117. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H.J. Willens // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22(12). – P. 1311-1319.
118. Impact of gender on the association of epicardial fat thickness, obesity, and circadian blood pressure pattern in hypertensive patients / I.K. Shim, K.I. Cho, H.S. Kim [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-10.
119. Impaired diastolic recovery after acute myocardial infarction as a predictor of adverse events / H.J. Yoon, K.H. Kim, J.Y. Kim [et al.] // *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. – 2015. – Vol. 23(3). – P. 150-157.



120. Implication of anti-angiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction / V. Marcos Garces, C. Rios-Navarro, L. Hueso [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41(S2). – P. ehaa946.
121. Importance of cardiac imaging assessment of epicardial adipose tissue after a first episode of myocardial infarction / F. Islas, E. Gutiérrez, V. Cachofeiro [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 995367.
122. Incidence and prognosis of non-Q-wave vs. Q-wave myocardial infarction following catheter-based reperfusion therapy / A. Halkin, D. Fourey, A. Roth [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 102(6). – P. 401-406.
123. Increase in end-systolic volume after exercise independently predicts mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study / M.P. Turakhia, D.D. McManus, M.A. Whooley [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30(20). – P. 2478-2484.
124. Increased serum level of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is associated with poor coronary collateralization in patients with stable coronary artery disease / Z. Sun, Y. Shen, L. Lu [et al.] // *Circulation Journal*. – 2014. – Vol. 78(5). – P. 1191-1196.
125. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy / S. Koyanagi, C.L. Eastham, D.G. Harrison [et al.] // *Circulation Research*. – 1982. – Vol. 50(1). – P. 55-62.
126. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials / P.M. Ridker, D.L. Bhatt, A.D. Pradhan [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 401(10384). – P. 1293-1301.
127. Influence of left ventricular hypertrophy on infarct size and left ventricular ejection fraction in ST-elevation myocardial infarction / Ł.A. Małek, M. Śpiewak, M. Kłopotowski [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 81(3). – P. e177-e181.

128. Jeong, E. M., Diastolic Dysfunction / E.M. Jeong, S.C. Dudley Jr // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79(3). – P. 470-477.
129. Johannessen, K. A. Influence of myocardial infarction size on radionuclide and Doppler echocardiographic measurements of diastolic function / K.A. Johannessen, M.D. Cerqueira, J.R. Stratton // *The American Journal of Cardiology*. – 1990. – Vol. 65(11). – P. 692-697.
130. Keeley, E. C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 361(9351). – P. 13-20.
131. Kossaify, A. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography / A. Kossaify, N. Nicolas // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. – 2013. – Vol. 7. – P. 43-50.
132. Lack of association between epicardial fat volume and extent of coronary artery calcification, severity of coronary artery disease, or presence of myocardial perfusion abnormalities in a diverse, symptomatic patient population: results from the CORE320 multicenter study / Y. Tanami, M. Jinzaki, S. Kishi [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8(3). – P. e002676.
133. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon study / S. Nakamori, M. Nezafat, L.H. Ngo [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7(6). – P. e008232.
134. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White, R.M. Norris, M.A. Brown [et al.] // *Circulation*. – 1987. – Vol. 76(1). – P. 44-51.
135. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity / S.W. Zarich, G.J. Kowalchuk, M.P. McGuire [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1991. – Vol. 68(4). – P. 377-381.
136. Left ventricular hypertrophy is associated with increased infarct size and decreased myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial

- infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / L. Nepper-Christensen, J. Lønborg, K.A. Ahtarovski [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6(1). – P. e004823.
137. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction / R.S. Velagaleti, P. Gona, M.J. Pencina [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113(1). – P. 117-122.
138. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study / G. de Simone, J.S. Gottdiener, M. Chinali [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29(6). – P. 741-747.
139. Left ventricular volume response to exercise in normal and coronary artery disease patients / P.D. Purves, M.A. Darragh, V.A. Gebhardt [et al.] // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 1985. – Vol. 1(5). – P. 298-301.
140. Lund, L. H. Left ventricular ejection fraction as the primary heart failure phenotyping parameter / L.H. Lund, B. Pitt, M. Metra // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24(7). – P. 1158-1161.
141. Malik, M. Sex and cardiac electrophysiology: differences in cardiac electrical disorders between men and women. – Academic Press, 2020.
142. Matloch, Z. The role of epicardial adipose tissue in heart disease / Z. Matloch, T. Kotulák, M. Haluzík // *Physiological research*. – 2016. – Vol. 65(1). – P. 23.
143. Mitral early-diastolic inflow peak velocity (E)-to-left atrial strain ratio as a novel index for predicting elevated left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction / Y. Zhou, C.M. Zhao, Z.Y. Shen [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 1-10.
144. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function / C. M. Halley, P. L. Houghtaling, M. K. Khalil [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2011. – Vol. 171(12). – P. 1082-1087.
145. Myocardial adipose deposition and the development of heart failure with preserved ejection fraction / C.K. Wu, J.K. Lee, J.C. Hsu [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22(3). – P. 445-454.

146. Non-Q-Wave Versus Q-Wave Myocardial Infarction After Thrombolytic Therapy: Angiographic and Prognostic Insights From the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries— I Angiographic Substudy / S.G. Goodman, A. Langer, A.M. Ross, [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97(5). – P. 444-450.
147. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter / V. Nagarajan, L. Kohan, E. Holland [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2016. – Vol. 3(4). – P. 227-234.
148. Ohara, T. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease / T. Ohara, W.C. Little // *Current Opinion in Cardiology*. – 2010. – Vol. 25(6). – P. 613-621.
149. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain / P. Blomstrand, P. Sjöblom, M. Nilsson [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – P. 1-12.
150. Pathological Q waves in myocardial infarction in patients treated by primary PCI / R. Delewi, G. Ijff, T.P. van de Hoef [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 324-331.
151. Paulus, W. J. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! / W.J. Paulus, J.J.M. van Ballegoij // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55(6). – P. 526-537.
152. Payne, G. A. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease / G.A. Payne, M.C. Kohr, J.D. Tune // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165(3). – P. 659-669.
153. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation / N. Girerd, A. Scridon, F. Bessière [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(10). – P. e77167.
154. Pericardial fat and its influence on cardiac diastolic function / V.H.W. de Wit-Verheggen, S. Altintas, R.J.M. Spee [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1-11.

155. Post Infarct Left Ventricular Remodeling: Current Concept in Pathophysiology and Management / N.A. Chowdhury, M. Ullah, S. Gafur [et al.] // Cardiovascular Journal. – 2011. – Vol. 3(2). – P. 248-253.
156. Post-myocardial infarction exercise testing. Non-Q wave versus Q wave correlation with coronary angiography and long-term prognosis / C.P. Miranda, W.G. Herbert, P. Dubach [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol. 84(6). – P. 2357-2365.
157. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort / C. Russo, Z. Jin, M.S.V. Elkind [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Vol. 16(12). – P. 1301-1309.
158. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Herbots, B. López [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2009. – Vol. 2(2). – P. 105-112.
159. Prevalence of severely impaired left ventricular ejection fraction after reperfused ST-elevation myocardial infarction / D.R. Altmann, M. Mutschelknauss, N. Ehl [et al.] // Swiss Medical Weekly. – 2013. – Vol. 143(3536). – P. w13869.
160. Prognosis of adults with borderline left ventricular ejection fraction / C.W. Tsao, A. Lyass, M.G. Larson [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2016. – Vol. 4(6). – P. 502-510.
161. Prognostic implications of diastolic dysfunction change in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / E.K. Kim, J.Y. Hahn, T.K. Park [et al.] // Circulation Journal. – 2019. – Vol. 83(9). – P. 1891-1900.
162. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarction) Echocardiographic Study / A. Verma, A. Meris, H. Skali [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2008. – Vol. 1(5). – P. 582-591.
163. Prognostic value of left ventricular hypertrophy and geometry in patients with a first, uncomplicated myocardial infarction / E. Carluccio, S. Tommasi, M.

- Bentivoglio [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2000. – T. 74(2-3). – P. 177-183.
164. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233-271.
165. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. – Vol. 18(12). – P. 1440-1463.
166. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 17(12). – P. 1321-1360.
167. Regional adipose distribution and its relationship to exercise intolerance in older obese patients who have heart failure with preserved ejection fraction / M.J. Haykowsky, B.J. Nicklas, P.H. Brubaker [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6(8). – P. 640-649.
168. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries / L.E. Sade, S. Eroglu, H. Bozbaş [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 204(2). – P. 580-585.
169. Relation between pulmonary venous flow and pulmonary wedge pressure: influence of cardiac output / R. Castello, M. Vaughn, F. A. Dressler [et al.] // *American Heart Journal*. – 1995. – Vol. 130(1). – P. 127-134.

170. Relation of systolic and diastolic epicardial adipose tissue thickness with presence and severity of coronary artery disease (The EAT CAD study) / B. Verma, D. Katyal, A. Patel [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2019. – Vol. 8(4). – P. 1470.
171. Relationship between myocardial function, body mass index, and outcome after ST-segment–elevation myocardial infarction / E. Joyce, G.E. Hoogslag, V. Kamperidis [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10(7). – P. e005670.
172. Relationship between VEGF-C levels and all-cause mortality in patients with chronic heart failure / M. Iguchi, S. Ura, N. Masunaga [et al.] // *European Cardiology Review*. – 2018. – Vol. 13(2). – P. 129.
173. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease / S.G. Ahn, H.S. Lim, D.Y. Joe [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94(3). – P. e7-e7.
174. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction / J. Wellings, J.B. Kostis, D. Sargsyan [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 122(1). – P. 1-5.
175. Role of antiangiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction / C. Ríos-Navarro, L. Hueso, A. Díaz [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2021. – Vol. 74(2). – P. 131-139.
176. Serial assessment of left ventricular chamber stiffness after acute myocardial infarction / A.D. Popović, A.N. Nešković, J. Marinković [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1996. – Vol. 77(5). – P. 361-364.
177. Serum levels of vascular endothelial growth factor in non-alcoholic fatty liver disease / M.V. Papageorgiou, E. Hadziyannis, D. Tiniakos [et al.] // *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 30(2). – P. 209.

178. Serum VEGF: diagnostic value of acute coronary syndrome from stable angina pectoris and prognostic value of coronary artery disease / A. Huang, X. Qi, Y. Cui [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8.
179. Sex Differences in Epicardial Adipose Tissue: Association With Atrial Fibrillation Ablation Outcomes / J. Zhu, K. Zhuo, B. Zhang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 905351.
180. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti-and pro-angiogenic therapies / M. Shibuya // *Genes & Cancer*. – 2011. – Vol. 2(12). – P. 1097-1105.
181. Sorriento, D. Inflammation and cardiovascular diseases: the most recent findings / D. Sorriento, G. Iaccarino // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(16). – P. 3879.
182. Stiermaier, T. Impact of left ventricular hypertrophy on myocardial injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / T. Stiermaier, J. Pöss, C. Eitel [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2018. – Vol. 107. – P. 1013-1020.
183. Sun, Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovascular Research*. – 2009. – Vol. 81(3). – P. 482-490.
184. Sutton, M.G.S.J. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M.G.S.J. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(25). – P. 2981-2988.
185. Talreja, D. R. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic–cardiac catheterization study / D.R. Talreja, R.A. Nishimura, J.K. Oh // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2007. – Vol. 20(5). – P. 477-479.
186. The association between epicardial adipose tissue and coronary artery disease: an echocardiographic cut-off point / M. Toufan, R. Azarfarin, B. Sadati [et al.] // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. – 2012. – Vol. 4(2). – P. 31.



187. The different association of epicardial fat with coronary plaque in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina pectoris: analysis using integrated backscatter intravascular ultrasound / K. Harada, K. Harada, T. Uetani [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236(2). – P. 301-306.
188. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis / P.H. Stone, J.E. Muller, T. Hartwell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1989. – Vol. 14(1). – P. 49-57.
189. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study / J.C.C. Moon, D. Perez De Arenaza, A.G. Elkington [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44(3). – P. 554-560.
190. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D.A. Bluemke, R.A. Kronmal, J.A.C. Lima [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52(25). – P. 2148-2155.
191. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis / R.J. Burns, R.J. Gibbons, Q. Yi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39(1). – P. 30-36.
192. The role and implications of epicardial fat in coronary atherosclerotic disease / L. Braescu, M. Gaspar, D. Buriman [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11(16). – P. 4718.
193. The role of the VEGF family in coronary heart disease / Y. Zhou, X. Zhu, H. Cui [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 738325.
194. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts / D. Corradi, R. Maestri, S. Callegari [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2004. – Vol. 13(6). – P. 313-316.

195. Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after the first myocardial infarction in the current era of primary coronary interventions / P. Wohlfahrt, D. Jenča, V. Melenovský [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1051995.
196. Usefulness of diastolic function score as a predictor of long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction / S.A. Bae, H.J. Yoon, K.H. Kim [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 730872.
197. Usefulness of tissue Doppler imaging to evaluate pulmonary capillary wedge pressure during exercise in patients with reduced left ventricular ejection fraction / S. Marchandise, J.L. Vanoverschelde, A.M. D'Hondt [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113(12). – P. 2036-2044.
198. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study / E. Donal, L.H. Lund, E. Oger [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 17(1). – P. 106-113.
199. van Woerden, G. Connecting epicardial adipose tissue and heart failure with preserved ejection fraction: Mechanisms, management and modern perspectives / G. van Woerden, D.J. van Veldhuisen // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24(12). – P. 2238-2250.
200. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plasma concentrations in coronary artery disease / H.F. Alber, M. Frick, J. Dulak [et al.] // *Heart*. – 2005. – Vol. 91(3). – P. 365-366.
201. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation / Y.B. Shaik-Dasthagirisaheb, G. Varvara, G. Murmura [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2013. – Vol. 26(2). – P. 327-335.
202. Vascular endothelial growth factor is associated with the morphologic and functional parameters in patients with hypertrophic cardiomyopathy / R. Pudil, M. Vasatova, A. Fucikova [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015.

203. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Impair Left Ventricular Diastolic Functions / H. Yokoyama, W. Shioyama, T. Shintani [et al.] // *International Heart Journal*. – 2021. – Vol. 62(6). – C. 1297-1304.
204. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes / B.R. Palmer, M.A. Paterson, C.M. Frampton [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16(7). – P. e0254206.
205. VEGF alleviates lower limb ischemia in diabetic mice by altering muscle fiber types / L. Jia, P. Zheng, H. Wang [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2022. – Vol. 23(4). – P. 1-11.
206. VEGF in the crosstalk between human adipocytes and smooth muscle cells: depot-specific release from visceral and perivascular adipose tissue / R. Schlich, M. Willems, S. Greulich [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol. (2013). – P. 10.
207. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy / J. Zou, Q. Fei, H. Xiao [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234(10). – P. 17690-17703.
208. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging / S. Flüchter, D. Haghi, D. Dinter [et al.] // *Obesity*. – 2007. – Vol. 15(4). – P. 870-878.
209. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction / J.E. Møller, G.S. Hillis, J.K. Oh [et al.] // *American Heart Journal*. – 2006. – Vol. 151(2). – P. 419-425.