

На правах рукописи

**Мукарамов Изатилло Румониддинович**

**ПОСТИНФАРКТНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ФАКТОРЫ  
РИСКА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

3.1.20. Кардиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ложкина Наталья Геннадьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Рябов Вячеслав Валерьевич** – доктор медицинских наук, доцент, научно-исследовательский институт кардиологии – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заместитель директора по научной и лечебной работе

**Сафарова Айтген Фуад Кызы** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», медицинский институт, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте <http://kemcardio.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета

**Трубникова Ольга Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Высокая заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения заставляет постоянно изучать данную проблему. Наряду с этим, в последнее десятилетие наблюдается увеличение числа людей, переживших острый коронарный синдром (ОКС) [Олейников В. Э. и др., 2021; Комарова И. С. и др., 2019; Барбараш О. Л. и др., 2021; Росстат, 2021]. Данный феномен назван парадоксом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, который связан с появлением инвазивных стратегий лечения, открытием региональных сосудистых центров с режимом работы 24/7, сокращением времени «первый медицинский контакт-баллон», внедрения инновационных медикаментозных методов лечения с первых минут заболевания [Олейников В. Э. и др., 2021; Комарова И. С. и др., 2019; Воскобойников Ю. Е., 2016; Гущина О. И., Ложкина Н. Г., 2021; Росстат, 2021; Карпов Ю. А., 2017]. Все эти преобразования способствовали сокращению зоны ишемии и некроза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), и как следствие, снизилась госпитальная летальность, и в ряде ведущих клиник России этот показатель составил 1,5–2,0 раза [Комарова И. С. и др., 2019; Воскобойников Ю. Е., 2016]. Увеличилась продолжительность жизни пациентов после перенесенного ОКС, что закономерно вносит вклад в рост долгосрочной заболеваемости хроническими сердечно-сосудистыми патологиями, в том числе хронической сердечной недостаточностью [Boytsov S. A. et al., 2020].

Постинфарктное ремоделирование миокарда, реализующееся в виде формирования синдрома хронической сердечной недостаточности, является многофакторным процессом. Помимо известной хронической  $\beta$ -адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензиновой системы, изучается роль протеолитических ферментов, компонентов воспалительного ответа, системы натрийуретических пептидов и других показателей. Фундаментальные исследования в области молекулярной генетики, связанных с изучением рисков генов и однонуклеотидных полиморфизмов, таких как rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида, потенциально ассоциированных с

ремоделированием желудочков и сердечной недостаточностью, будут способствовать развитию новых подходов к лечению и персонализированному ведению этих пациентов.

Ген NPPA, также известный как прекурсор натрийуретического пептида А (OMIM 108780), расположен на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.22) и экспрессируется преимущественно в кардиомиоцитах. Этот ген играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, способствуя снижению объема воды и концентрации натрия в сосудистом русле, а также проявляя мощные свойства вазодилататора. Изменения в структуре этого гена могут привести к нарушению его функций как на уровне сосудов, так и на уровне сердца, повышая тем самым риск возникновения различных заболеваний. База данных Genopedia [Вей Ю. и др., 2010] содержит ссылки на исследования, показывающие связь NPPA с 69 фенотипами, такими как артериальная гипертензия [Zhang H. X. et al., 2019], ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий [Huang Y. et al., 2015], сахарный диабет типа 2 [Jujić A. et al., 2014], инсульт, инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, преэклампсия и рядом других. Эти исследования предоставляют дополнительные доказательства о том, что ген NPPA играет важную роль в различных физиологических и патологических процессах.

Ангиотензин II – это важный регулятор артериального давления и объема жидкости. Он взаимодействует с двумя подтипами рецепторов на поверхности клеток: рецепторами типа 1 и типа 2. Рецепторы типа 1 играют ключевую роль в сердечно-сосудистых эффектах ангиотензина II. Исследования, проведенные в базе данных Genopedia [Вей Ю. и др., 2010], связывают полиморфизмы в гене AGTR1 с 229 фенотипами. Это подчеркивает важность и уникальность данного гена в различных биологических процессах и связанных с ними заболеваниях.

Таким образом, ангиотензин II и ген AGTR1, а также ген NPPA являются важными объектами исследований, поскольку их аномальная структура может способствовать развитию различных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сердечной недостаточности. Понимание функций этих генетических маркеров поможет более эффективно предотвращать и лечить данные заболевания в будущем.

Имеющиеся подходы к оценке риска постинфарктной осложнений – TIMI, GRACE, PURSUIT, CADILLAC, РЕКОРД, CRUSADE оценивают суммарный сердечно-сосудистый риск или риск повторного инфаркта миокарда, а не сердечной недостаточности. Кроме того, данные шкалы были созданы на других популяциях и в годы, когда отсутствовала доступность первичных чрескожных коронарных вмешательств в первые «золотые» два часа ИМ, что подразумевает актуальность, новизну и практическую значимость настоящего исследования, посвященного изучению постинфарктной сердечной недостаточности.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Многочисленные исследования, как пилотные, так и крупномасштабные подтверждают, что одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) до сих пор остается острый инфаркт миокарда в момент его манифестации или наличие перенесенного ИМ в анамнезе. Безусловно, в лечении ИМ достигнуты успехи, и своевременная коронарная реперфузия в сочетании с новыми видами терапии, такими как ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, наряду с бета-блокаторами, эплереноном, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, противодействует неблагоприятному ремоделированию желудочков и способствует даже обратному их ремоделированию, снижая прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и смертность [Адамян К. Г. и др., 2019; Mehra M. R. et al., 2019; Karuzas A. et al., 2019]. Несмотря на это, наблюдается рост числа больных с постинфарктной СН за счет большей выживаемости после ИМ. Частота развития СН значительно колеблется в разных популяциях и в разные временные промежутки, и может достигать 15 % и более [Neumann Fr.-J. et al., 2018; Collet J.-P. et al., 2021; Boytsov S. A. et al., 2020]. Поскольку процесс постинфарктного ремоделирования миокарда, приводящий к симптомной СН, является многокомпонентным процессом, требуется создание способа оценки и управления рисками его формирования. Настоящее исследование является обоснованным, расширяющим прогностические возможности данных клинических, инструментальных, биохимических и генетических показателей, используемых в клинической практике.

### **Гипотеза исследования**

Поиск новых модифицируемых факторов развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности и создание подходов к рискометрии данного осложнения инфаркта миокарда позволит оптимизировать ведение этой категории больных.

### **Цель исследования**

Выявить модифицируемые предикторы развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности и разработать подходы к повышению эффективности ее прогнозирования на основе комплекса факторов, включая генетические.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить взаимосвязь клинических, биохимических и функциональных параметров с развитием хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда и подвергнутых первичному чрескожному коронарному вмешательству со стентированием.

2. Определить роль различных генотипов по полиморфным вариантам: rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

3. Создать способ оценки вероятности формирования хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов на 30-й день после инфаркта миокарда.

4. Создать алгоритм оценки персонализированного риска развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов на 30-й день, учитывающий применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II или валсартан/сакубитрила.

### **Научная новизна**

В диссертации установлено, что риск развития постинфарктной ХСН  $\geq$  II функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА) на 30-й день болезни повышается в 10,2 раза при наличии любой формы ишемической болезни сердца (ИБС) до инфаркта миокарда, в 6,8 раза

при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 % на 7-й день госпитализации по поводу ИМ и в 6,8 раза при наличии любой формы фибрилляции предсердий (ФП), за исключением впервые возникшей при ИМ.

Впервые проведен анализ генетических маркеров rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде; установлено, что носительство генотипа с аллелем G rs5068 гена NPRA повышает риск постинфарктной ХСН в 5,1 раза. Полученные результаты в рамках настоящего пилотного исследования можно использовать как основу для проведения крупномасштабных эпидемиологических исследований.

Впервые предложен способ оценки риска формирования постинфарктной ХСН  $\geq$  II ФК по NYHA на 30-й день, включающий пять наиболее значимых факторов: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при ИМ), класс острой сердечной недостаточности по Killip в момент индексного ИМ, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, сниженной фракцией выброса левого желудочка в госпитальном периоде.

В работе впервые предложен еще один алгоритм для оценки риска формирования ХСН  $\geq$  II по NYHA на 30-й день у пациентов после перенесенного ИМ, включающий семь показателей: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при ИМ), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, фракция выброса левого желудочка в госпитальном периоде (на 7-ой день болезни) конкретным числом; депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, применение/неприменение АРНИ; данный способ обладает сходной прогностической точностью, как и способ из пяти факторов, но позволяет учесть базовую терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II или валсартан/сакубитрилом.

### **Теоретическая значимость работы**

В проведенной научной работе изучен особый фенотип хронической сердечной недостаточности – развивающийся после перенесенного инфаркта

миокарда несмотря на применение современных инвазивных методов лечения и оптимальной базовой терапии; методом факторного регрессионного анализа разработано два подхода оценки риска данного варианта течения болезни: первый представлен математической моделью, включающей 5 клинико-функциональных факторов и оценивает риск постинфарктной ХСН на 30-й день болезни; второй включает 7 факторов и учитывает особенности базовой терапии ХСН (ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или валсартаном/сакубитрилом).

Установлено, что генетическим маркером повышенного риска хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде является генотип с аллелем G rs5068 гена NPPA. Ассоциация rs5186 гена рецептора A1166 C ангиотензина II типа 1 с риском ХСН в постинфарктном периоде не подтверждена.

### **Практическая значимость работы**

1. Генетический маркер – rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида может быть использован для определения групп высокого риска постинфарктной ХСН как самостоятельный и независимый маркер.

2. Для практического применения предлагается рискометр постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов на 30-й день болезни, запрограммированный на языке C, который предполагает введение значений показателей: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий (не впервые возникшей), значение Killip  $\geq$  II класса или менее II класса, показатель концентрации триглицеридов перед выпиской конкретным числом; наличие/отсутствие элевации сегмента ST в момент индексного ИМ; наличие/отсутствие сниженной фракции выброса левого желудочка в госпитальном периоде (на 7-й день болезни); результат оценки риска выводится на экран монитора компьютера и определяется как «повышенный» или «низкий». Рискометр валидизирован на независимой выборке, обладает высокими коэффициентами чувствительности, специфичности и точности ( $K_{чув} 93,2$ ,  $K_{спец} 92,9$ ,  $K_{точ} 93,1$ ).

3. Предлагается для практического использования авторский калькулятор риска постинфарктной ХСН  $\geq$  II функционального класса по

Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, реализованный в табличном процессоре Excel, включающий в себя 7 показателей: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий (не впервые возникшей), значение Killip  $\geq$  II класса или менее II класса, уровень концентрации триглицеридов перед выпиской; наличие/отсутствие элевации сегмента ST в момент индексного ИМ; при депрессии сегмента ST на электрокардиограмме указывается конкретно на сколько миллиметров, фракция выброса левого желудочка (на 7-ой день болезни) и применение/неприменение в лечении валсартан/сакубитрила в госпитальном периоде. Рискометр обладает сходными точностными характеристиками, отличается от первого возможностью определения уровня влияния каждого фактора у конкретного больного ( $K_{чув}$ 94,3,  $K_{спец}$ 91,8,  $K_{точ}$ 93,1) и прогнозными сроками развития ХСН.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой исследования послужили научные работы российских и зарубежных авторов по ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, по кардиогенетике, постгоспитальным исходам острых коронарных событий.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. Изначально в исследование было включено 186 больных, перенесших ОИМ, из них 86 имели синдром ХСН  $\geq$  II ФК (NYHA) спустя 30 дней от ОИМ, а 100 – не имели. Ретроспективно оценено течение инфаркта миокарда у всех пациентов, а через год (проспективная часть) были оценены конечные точки и динамика всех клинических, биохимических, функциональных показателей, которые определялись в момент включения пациентов. Построены две прогностические модели риска постинфарктной ХСН, оценен вклад различных факторов в развитие СН на 30-й день после ИМ, суммарный отдаленный (годовой) сердечно-сосудистый риск. Определены ассоциации генетических маркеров rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II ФК (NYHA) в постинфарктном периоде.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Генетическим предиктором хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде является генотип с аллелем G rs5068 гена

предсердного натрийуретического пептида.

2. Риск развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов на 30-й день болезни определяется сочетанием пяти факторов, измеренных в госпитальном периоде у больного: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при инфаркте миокарда), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов сыворотки крови перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, сниженная фракция выброса левого желудочка (на 7-й день болезни).

3. Вероятность развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов на 30-й день, учитывающая госпитальное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II или валсартан/сакубитрила, определяется сочетанием семи показателей: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при инфаркте миокарда), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, фракция выброса левого желудочка в госпитальном периоде (на 7-й день болезни); депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, применение/неприменение ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора.

### **Степень достоверности**

Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, который был рассчитан с помощью формулы и 92 наблюдениям.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ IBM «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22.0.

### **Апробация работы**

Основные положения доложены и обсуждены на международных конференциях «Scientific research of the sco countries: synergy and integration» (Beijing, 2022 и 2023), на 4-м (27-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021), на 8-м Съезде кардиологов Сибирского федерального округа

«От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019), на 10-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2019», посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой (Новосибирск, 2019), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 (Москва, 2019), 8-м (26-м) Национальном конгрессе эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019), на Образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019 и 2021), на VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019).

Диссертационное исследование было выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5. Работа поддержана гос. заданием «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома» № АААА-А18-118030790009-4 (2018–2020). Исследование зарегистрировано на сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT05495516.

Апробация диссертационного исследования проходила на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты используются в работе регионального сосудистого центра № 1 на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области городской клинической больницы № 1 города Новосибирска.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 5 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских

рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, получены 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, издана 1 монография.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы представлен 167 источниками: 39 источников отечественной и 128 зарубежной литературы (из них 90 % за последние 5 лет и 76 % – зарубежные издания). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 9 таблиц и 13 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора имело место на всех этапах выполнения научного исследования. Автором самостоятельно проведен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, определены критерии формирования выборки. Автор самостоятельно провел полный клинический осмотр, интерпретацию дополнительных методов обследования. Автором создана база данных и оформлена ее государственная регистрация, проведена статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов. В соавторстве были написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 112 от 27.12.2018).

В открытое проспективное нерандомизированное когортное исследование методом параллельных групп с дополнительным ретроспективным анализом включено 186 пациентов (средний возраст 63,5 года), перенесших инфаркт миокарда с января 2019 г. по январь 2020 г. и лечившихся на базе регионального сосудистого центра № 1 Городской клинической больницы № 1

г. Новосибирска. Диссертационное исследование было проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, Новосибирского государственного медицинского университета и городской клинической больницы № 1. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 112 от 27.12.2018). Всеми пациентами заполнялась форма «Информированное согласие» на участие в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

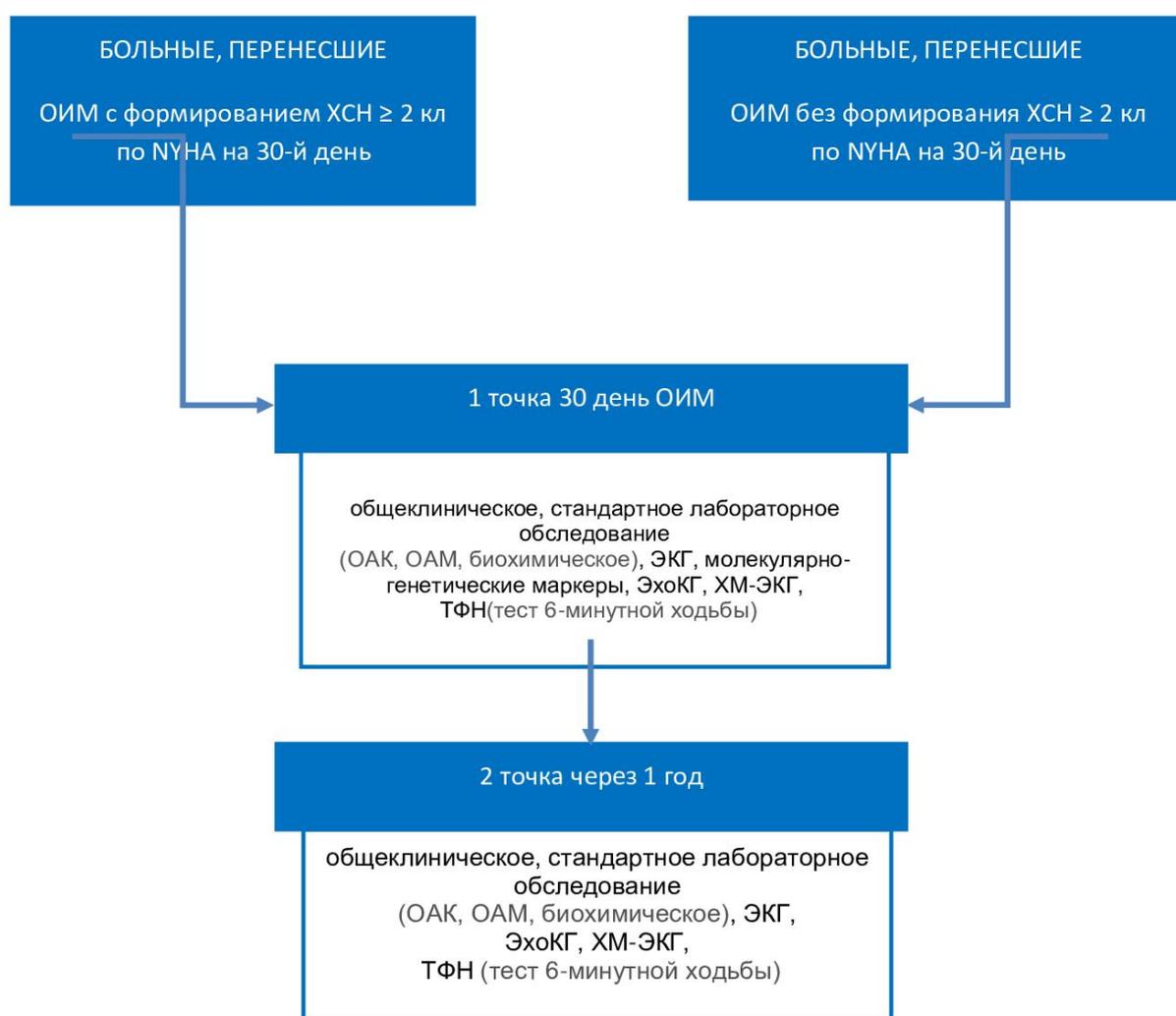


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Краткая характеристика группы обследованных больных

В основную группу вошли 86 человек с признаками ХСН  $\geq 2$  ФК (NYHA) и в группу сравнения – 100 человек, не имеющих признаки ХСН или имеющих

ХСН 1 ФК (NYHA). Диагноз ИМ и ХСН устанавливался в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями [Мареев В. Ю. и др., 2018; Адамян К. Г. и др., 2019; Ларина В. Н. и др., 2021]. Обе группы получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина 2/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы SGLT2-рецепторов; также применялись антикоагулянты, сахароснижающие, дезагреганты, статины, диуретики при необходимости. Через 1 год после выписки оценивались клинические исходы: сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации вследствие декомпенсации ХСН, смерть от других причин, инсульт, повторный инфаркт миокарда, внеплановая коронарная реваскуляризация; телефонные контакты осуществлялись каждый месяц, повторные визиты в клинику – через год. Результаты основывались на сведениях, собранных в ходе телефонных контактов и по электронной почте, также проводился мониторинг госпитализаций путем запроса в базы данных медицинских учреждений.

**Критерии включения** в исследование:

- женщины и мужчины в возрасте 18–75 лет;
- госпитализация в кардиологическое отделение для лечения больных инфарктом миокарда Городской клинической больницы № 1 с подтвержденным острым инфарктом миокарда, типичной клинической картиной, данными электрокардиографии, результатом исследования на кардиоспецифические ферменты (тропонин I, МВ фракция креатинфосфокиназы);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовательской работе.

**Критерии исключения:**

- острые воспалительные заболевания;
- хронические заболевания в фазе обострения и/или неполной ремиссии;
- сахарный диабет 1-го типа;
- тяжелая печеночная и почечная недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EP1 < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- кардиомиопатия (обструктивная, дилатационная и рестриктивная);
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;

- наличие известной хронической сердечной недостаточности более чем ФК I (NYHA) до развития ИМ;
- тиреотоксикоз, гипотиреоз;
- злокачественные новообразования;
- хронический алкоголизм, психические расстройства;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

В исследовании три точки: нулевая – первый день госпитализации пациента в стационар; первая – 30-й день от развития ИМ; вторая – через 12 месяцев от момента развития острого ИМ. На всех этапах исследования выполнялись обследования, предусмотренные стандартом оказания помощи пациентам с острым инфарктом миокарда, клиническими рекомендациями и протоколом диссертационного исследования: клинический статус пациента (оценка жалоб, объективный осмотр), лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, инструментальные обследования (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки). На нулевом этапе были также выполнены: коронарография с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства, эхокардиография. Определение молекулярно-генетических маркеров проводилось в 1 контрольную точку. На любом этапе при наличии нарушений ритма и проводимости сердца проводилось холтеровское мониторирование электрокардиографии; а тест 6-минутной ходьбы – в 1-ю и 2-ю точки.

### **Общеклинические методы исследования**

Общеклиническое обследование больных ЛХ проведено в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению инфаркта миокарда.

### **Молекулярно-генетические методы исследования**

Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [Маниатис Т. и др., 1984; Смит К. и др., 1990]. К 1 объему образца крови добавляли 5-6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>) и растирали сгустки в гомогенизаторе. После центрифугирования при 2 500 g 15 мин осадки трехкратно промывали буфером А и ресуспендировали в 1 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-

НС1, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы E до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение 12 часов при 56 °С. Депротеинизацию проводили последовательно смесью фенол – хлороформ (1 : 1), водонасыщенным фенолом, смесью фенол – хлороформ (1 : 1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта. После этого раствор охлаждали 1 час при –20 °С. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» при 12 000 g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75 % этанолом с последующим центрифугированием 5 мин 12 000 g и после высушивания при 56 °С, растворяли в деионизированной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование полиморфизмов rs5186 и rs5068 проводилось с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, USA) на приборе StepOnePlus. Они были отобраны по результатам международных ассоциативных исследований, показавших ассоциацию этих однонуклеотидных полиморфизмов с хронической сердечной недостаточностью.

Влияние клинических, демографических, функциональных, биохимических маркеров и методов лечения на развитие острой, госпитальной и отдаленной постинфарктной хронической сердечной недостаточности оценивали по отношению шансов.

При статистическом анализе данных по молекулярно-генетическим исследованиям использовали пакет программ SPSS 22.0.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При анализе исследуемых подгрупп выявлено, что больные основной подгруппы (ИМ + ХСН более 2 кл NYHA) имели осложнение в виде острой сердечной недостаточности по Killip II и III классов. В подгруппе сравнения, напротив, острая сердечная недостаточность (ОСН) по Killip II была только у 10 (10 %). Эти данные говорят о том, что не всякая острая сердечная недостаточность после перенесенного ИМ переходит в хроническую, но и ХСН в свою очередь не развивалась без ОСН у больных ИМ.

В диссертации достоверные корреляции получены в отношении следующих факторов: наличие анамнеза ИБС, подтвержденной в соответствии

с рекомендациями, до ИМ: ОШ 10,208, ДИ (5,114–20,379), ФВ ЛЖ менее 40 % ОШ 6,831, ДИ (1,905–24,491), наличие фибрилляции предсердий ОШ 6,831, ДИ (1,905–24,491). Другие показатели, такие как курение, индекс массы тела, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, тахикардия, гипотония и многие другие значимо не влияли на развитие ХСН, это согласуется с другими исследованиями [Ларина В. Н. и др., 2022; Маниатис Т. и др., 1984].

Следующим этапом в исследовании определены однолетние исходы. «Конечные точки» оценены у 186 больных: зафиксировано 8 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, 10 нефатальных инфарктов миокарда, 16 внеплановых чрескожных транслюминальных коронарных ангиопластик со стентированием, 3 инсульта; 24 случая госпитализации вследствие декомпенсации ХСН. Значимое влияние на развитие неблагоприятных однолетних исходов оказали: возраст старше 65 лет – ОШ 3,029, ДИ (1,183–7,752), хроническая болезнь почек II стадии и выше – ОШ 2,844, ДИ (1,132–7,145), ФВ ЛЖ < 40 % – ОШ 19,139 (3,935–93,089), ФП – ОШ 7,235 (2,416–21,667).

Для всесторонней и объективной оценки влияния клинических, инструментальных и лабораторных факторов была построена нелинейная регрессионная модель. При разработке способа оценки риска развития ХСН после перенесенного ИМ в качестве факторов, потенциально влияющих на вероятность формирования ХСН 2-го класса и выше по NYHA, использовалось более 100 клиничко-демографических, анамнестических, физикальных, функциональных, лабораторных показателей. Отобран 21 параметр, которым присвоены обозначения: X1 – возраст пациента в годах, X2 – пол, X3 – применение АРНИ, X4 – наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые выявленной при ИМ), X5 – сахарный диабет 2 типа, X6 – класс острой сердечной недостаточности по Killip, X7 – курение сигарет, X8 – повторный ИМ, X9, X10, X11, X12 и X13 – содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности соответственно в период госпитализации (перед выпиской), X14 – однососудистое поражение коронарного русла, X15 – многососудистое поражение коронарного русла, X16 – ИМ с подъемом сегмента ST, X17 – депрессия сегмента ST при поступлении в мм, X18 – уровень креатинина сыворотки, X19 – частота сердечных сокращений при поступлении,

X20 – систолическое артериальное давление при поступлении, X21 – фракция выброса левого желудочка в период госпитализации. Эти показатели имели значимые высокие коэффициенты парной корреляции с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой. Далее, применяя модуль РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS методом вперед LR, когда при построении регрессии поочередно вводятся наиболее информативные независимые переменные (факторы) до тех пор, пока принятые критерии качества уравнения регрессии увеличиваются, были вычислены пять независимых переменных (X4, X6, X9, X16, X21), а само уравнение приняло следующий вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[18.037 + 38.299 X_4 + 21.350 X_6 - 1.314 X_9 - 20.080 X_{16} - 0.356 X_{21}]}}$$

Далее прогнозные значения были сопоставлены с фактическими исходами, при этом прогноз совпал с исходом в основной группе в 82 %, а в группе сравнения в 79 %.

**Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности.** В диссертации проведен анализ генетических маркеров rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. По частотам генотипов и аллелей rs5186 гена AGTR1 не получено статистически значимых различий между группой с ХСН и группой сравнения ни в целом, ни при разделении по полу. При разделении на возрастные подгруппы также не обнаружено значимых различий. Имеется только тенденция к накоплению генотипов с аллелем С (АС и СС) в группе сравнения у мужчин по сравнению с ХСН (СС 8,2 % vs 2,9 %; АС 42,9 % vs 32,4 %).

По частотам генотипов rs5068 гена NPRA получены статистически значимые различия между группой с ХСН и контролем (таблица 6). Отношение шансов обнаружить носительство генотипа с аллелем G в группе с ХСН в 5,1 раза выше по сравнению с группой контроля (GA + GG vs AA, 95 % ДИ 1,64–16,16; p = 0,003). У женщин носительство генотипов GG и GA также ассоциировано с повышением отношения шансов иметь ХСН, по сравнению с генотипом AA, отношение шансов 5,98 (95 % ДИ 1,24–28,83; p = 0,028).

По частотам генотипов rs5068 гена NPRA получены статистически значимые различия между группой с ХСН и группой без ХСН (таблица 1).

Отношение шансов обнаружить носительство генотипа с аллелем G в группе с ХСН в 5,1 раза выше по сравнению с группой контроля (GA + GG vs AA, 95 % ДИ 1,64–16,16;  $p = 0,003$ ). У женщин носительство генотипов GG и GA также ассоциировано с повышением отношения шансов иметь ХСН, по сравнению с генотипом AA, отношение шансов 5,98 (95 % ДИ 1,24–28,83;  $p = 0,028$ ).

Таблица 1 – Частоты генотипов полиморфизма rs5068 гена NPRA в исследуемых группах

Генотип	ПИКС + ХСН		ПИКС без ХСН	
	n	%	n	%
AA	70	82,4	96	96,0
AG	14	16,5	4	4,0
GG	1	1,2	0	0
Уровень значимости (p)	0,009			
AA	70	82,4	96	96,0
AG + GG	15	17,6	4	4,0
ОШ, 2-стор. тест Фишера	5,14; $p = 0,003$			
95 % ДИ	1,64–16,16			
Мужчины				
AA	29	85,3	47	95,9
AG	5	14,7	2	4,1
GG	0	0	0	0
Уровень значимости (p)	0,117			
Женщины				
AA	41	80,4	49	96,1
AG	9	17,6	2	3,9
GG	1	2,0	0	0
Уровень значимости (p)	0,046			
AA	41	80,4	49	96,1
AG + GG	10	19,6	2	3,9
ОШ, 2-стор. тест Фишера	5,98; $p = 0,028$			
95 % ДИ	1,24–28,83			

В работе проведен субанализ годовых исходов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих признаки ХСН  $\geq 2$  ФК (NYHA), разделенных на две группы по медикаментозной терапии: получавших сакубитрил/валсартан

(11 человек – основная подгруппа) и эналаприл (13 человек – подгруппа сравнения). Обе подгруппы получали стандартную терапию ХСН:  $\beta$ -блокаторы, торасемид, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Выявлено, что инициация валсартана/сакубитрила до 30-го дня ОИМ у больных с признаками ХСН  $\geq 2$  ФК (NYHA) позволяет снизить вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение последующего года наблюдения.

Следующим этапом в работе было построено уравнение логистической регрессии, которое позволило учесть применение АРНИ с 30-го дня после ИМ аналогичным образом. В окончательном виде уравнение построенной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[21.897 + 14.542 X_1 + 48.907 X_2 + 32.339 X_3 - 1.206 X_4 - 19.873 X_5 - 17.526 X_6 - 0.309 X_7]}}$$

В окончательное уравнение вошли 7 независимых переменных: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий, за исключением впервые выявленной при ИМ; класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, фракция выброса левого желудочка и применение/неприменение валсартана/сакубитрила в период госпитализации. Данная формула оценки риска ХСН недостаточности  $\geq 2$  ФК по NYHA запрограммирована в Visual Basic for Applications (VBA) для Excel.

Для вычисления прогноза необходимо ввести значения переменных в ячейки таблицы Excel, выделенные желтым цветом. Прогнозное значение риска развития ХСН принимает два значения: 0 – прогноз благоприятный, то есть у больного не разовьется постинфарктная ХСН; 1 – прогноз неблагоприятный, то есть у больного разовьется постинфарктная ХСН. Предложенный способ № 2 оценки риска постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq 2$  ФК по NYHA подчеркивает важность оптимальной медикаментозной терапии, позволяет оценить персонализированно вклад факторов, прост в применении.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1		Обозначения переменных регрессионной модели	Обозначения коэффициентов регрессионной модели	Значения коэффициентов регрессионной модели				
2			b0	21,897				
3		X1	b1	14,542	порог=	0,4		
4		X2	b2	48,907				
5		X3	b3	32,339	Z(X)	P(Z)	Y предск	
6		X4	b4	-1,206	-35,707	0,00	0	
7		X5	b5	-19,873				
8		X6	b6	-17,526				
9		X7	b7	-0,309				
10					Прогноз БЛАГОПРИЯТНЫЙ			
11								
12		Введите значения переменных регрессионной модели (7 величин)						
13								
14		X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
15		АРНИ	ФП	КILLIP	ТАГ	ST	Подъем ST	ФВЛЖ
16		0	0	0	3,43	1,0	1	52

Рисунок 2 – Интерфейс калькулятора оценки риска  $XCH \geq 2$  ФК по NYHA в Visual Basic for Applications для Excel

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе была проанализирована информативность отдельных прогностических показателей: клинико-функциональных, биохимических, генетических в отношении их влияния на развитие постинфарктной сердечной недостаточности на основе соответствующих материалов о пациентах, проходивших лечение на базе отделения для лечения больных ИМ Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска. Показано, что в момент развития инфаркта миокарда сниженная сократительная способность левого желудочка в сочетании с перегрузкой предсердий и повышенным давлением в легочной артерии, а также увеличение соотношения E/A более выражено у больных с тяжелой ОСН в виде Killip III. В отношении сердечной недостаточности, развившейся в течение госпитализации по поводу ИМ, получены достоверные корреляции в отношении следующих факторов: наличие анамнеза любого вида ишемической болезни сердца до ИМ, сниженной фракции выброса левого желудочка и наличие фибрилляции предсердий.

На основании факторного и регрессионного анализа в исследовании разработан способ оценки риска XCH после ИМ, представляющий собой

формулу, которая учитывает пять факторов: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, сниженная фракция выброса левого желудочка в период госпитализации. Способ учитывает простые показатели, доступные при рутинном ведении пациентов с ИМ; позволяет длительно вести персонализированное наблюдение, учитывая ранжированный вклад каждого фактора у конкретного пациента; характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и точностью (93,2, 92,9, 93,1). Оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями способствует снижению риска постинфарктной сердечной недостаточности. Аналогичным образом было построено еще одно уравнение логистической регрессии, которое позволило учесть применение такой терапии, а именно АРНИ с 30-го дня после ИМ; в него вошли 7 независимых переменных: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, фракция выброса левого желудочка и применение/неприменение АРНИ в период госпитализации. Генетическим маркером повышенного риска постинфарктной ХСН  $\geq 2$  кл по NYHA является аллель G rs5068 гена NPPA. Авторские подходы просты в применении, позволяют учесть вклад различных клинических, генетических, биохимических и инструментальных факторов у конкретного больного, что позволит оптимизировать ведение этой тяжелой группы пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Носительство генотипа с аллелем G rs5068 гена предсердного натриуретического пептида А повышает риск постинфарктной хронической сердечной недостаточности в 5,1 раза.

2. Факторами, повышающими риск развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Ньюйоркской ассоциации кардиологов на 30-й день болезни, являются: любая форма ишемической болезни сердца, существовавшая до инфаркта миокарда

(ОШ 10,208, ДИ 5,114–20,379), фракция выброса левого желудочка менее 40 % (ОШ 6,831, ДИ 1,905–24,491), наличие любой формы фибрилляции предсердий, за исключением впервые возникшей при инфаркте миокарда (ОШ 6,831, ДИ 1,905–24,491).

3. Риск развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Ньюйоркской ассоциации кардиологов на 30-й день после инфаркта миокарда определяется сочетанием пяти факторов: наличием фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей), классом острой сердечной недостаточности по Killip, уровнем триглицеридов перед выпиской, подъемом сегмента ST электрокардиограммы, сниженной фракцией выброса левого желудочка на 7-ой день болезни; факторы объединены в прогностическую формулу, которая характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и точностью (коэффициент чувствительности 93,2, коэффициент специфичности 92,9, коэффициент точности 93,1).

4. Основными предикторами развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности  $\geq$  II функционального класса по Ньюйоркской ассоциации кардиологов на 30-й день после инфаркта миокарда, вошедшими в прогностическую модель, учитывающую базовую терапию хронической сердечной недостаточности, являются 7 показателей: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, фракция выброса левого желудочка на 7-ой день болезни и применение/неприменение ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора в период госпитализации (коэффициент чувствительности 94,3, коэффициент специфичности 91,8, коэффициент точности 93,1).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется проведение исследования rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида для определения варианта генотипа, при этом лиц – обладателей генотипа с аллелем G rs5068 считать подверженными

повышенному риску развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности.

2. Для определения риска постинфарктной хронической сердечной недостаточности свыше II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов рекомендуется использовать авторскую программу для ЭВМ на языке С, при этом необходимо ввести значения показателей в поле среды программы: при наличии у больного фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей) ввести значение X4 как 1, при отсутствии фибрилляции предсердий – ввести 0; при условии определения острой сердечной недостаточности по классификации Killip более II класса ввести значение X6 как 1, при Killip 0–I класса ввести – 0; показатель концентрации триглицеридов в крови перед выпиской, отмечаемый как X9, указать конкретным числом; при наличии элевации сегмента ST ввести значение X16 как 1, при отсутствии – 0; в случае сниженной фракции выброса левого желудочка в период госпитализации (на 7-ой день болезни), обозначаемой как X21 ввести 1, при отсутствии сниженной фракции выброса левого желудочка ввести – 0. При этом результат оценки риска выводится на экран монитора компьютера и определяется как «повышенный» или «низкий».

3. Рекомендуется использовать для рискометрии постинфарктной хронической сердечной недостаточности свыше II функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов после перенесенного инфаркта миокарда калькулятор для Excel, включающий в себя 7 показателей: при наличии у больного фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей) ввести значение как 1, при отсутствии фибрилляции предсердий – ввести 0; при наличии острой сердечной недостаточности по классификации Killip более II класса ввести значение как 1, при Killip 0–I класса – 0; показатель концентрации триглицеридов в крови перед выпиской указать конкретным числом; наличие элевации сегмента ST на электрокардиограмме при поступлении позволяет ввести значение как 1, при отсутствии – 0; при депрессии сегмента ST на электрокардиограмме указывается конкретно на сколько миллиметров, фракция выброса левого желудочка вводится конкретным числом, при применении в лечении валсартана/сакубитрила ввести 1, при неприменении – 0.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Генетические предикторы развития хронической сердечной недостаточности как осложнения инфаркта миокарда / Н. Г. Ложкина, В. А. Козик, Е. А. Найдена, М. Х. Хасанова, Е. А. Стафеева, А. А. Толмачева, В. Б. Барбарич, И. Р. Мукарамов, А. Д. Куимов, В. Н. Максимов, М. И. Воевода // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27808>

2. Ложкина, Н. Г. Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда / Н. Г. Ложкина, И. Р. Мукарамов // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 62–69.

3. Ложкина, Н. Г. Острая и хроническая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда: клинические и функциональные маркеры / Н. Г. Ложкина, И. Мукарамов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 9. – С. 83–90.

### **Статьи в научном журнале**

4. Ложкина, Н. Г. Постинфарктная сердечная недостаточность: приговор или есть выход? / Н. Г. Ложкина, И. Мукарамов // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 3 (23). – С. 50–55.

### **Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ**

5. Программа определения риска развития хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда : программа для ЭВМ № 2022660382 Рос. Федерация / Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников, И. Мукарамов, П. П. Ложкин, Т. Б. Хаюрина, В. Н. Максимов; заявитель и правообладатель Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников, И. Мукарамов, П. П. Ложкин, Т. Б. Хаюрина, В. Н. Максимов. – № 2022618727; заявл. 11.05.2022; опубл. 02.06.2022, Бюл. № 6

6. Калькулятор определения риска развития хронической сердечной недостаточности 2-го функционального класса и выше после инфаркта миокарда (г. Новосибирск) : программа для ЭВМ № 2022665226 Рос. Федерация / Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников, Ю. И. Бравве, И. Мукарамов, Ю. И. Рагино; заявители и правообладатели ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1». – № 2022664113; заявл. 27.07.2022; опубл. 11.08.2022, Бюл. № 8.

### **Монография**

7. Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз : монография / Н. Г. Ложкина, И. Р. Мукарамов, Ю. И. Бравве, Т. Г. Довгаль, Ю. Е. Воскобойников. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 64 с. : ил.

### **Материалы научных конференций**

8. Маркеры неблагоприятного пятилетнего прогноза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / А. А. Толмачева, В. А. Козик, Е. А. Стафеева, Е. А. Найдена, М. Х. Хасанова, И. Р. Мукарамов, В. Б. Барбарич, О. М. Пархоменко // Материалы X Российской (итоговой) науч.-практ. конкурс-конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых

«АВИЦЕННА-2019», посвященная 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Марии Ильиничны Лосевой. – Новосибирск, 2019. – С. 197–198.

9. Острый коронарный синдром: роль генетических полиморфизмов в развитии данной патологии / В. А. Козик, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева, М. Х. Хасанова, Е. А. Стафеева, Е. А. Найдена, И. Р. Мукарамов, А. Д. Куимов, В. Н. Максимов, М. И. Воевода, О. М. Пархоменко // Российский национальный конгресс кардиологов 2019 : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 790.

10. Полиморфизм RS 2820315 гена LMOD 1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева, М. Х. Хасанова, И. Р. Мукарамов, А. А. Толмачева, Е. А. Найдена, О. М. Пархоменко, В. А. Козик, В. Б. Барбарич // Российский национальный конгресс кардиологов 2019 : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 701.

11. Течение и ранние осложнения у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик, Е. А. Найдена, М. Х. Хасанова, Е. А. Стафеева, В. Б. Барбарич, И. Р. Мукарамов, О. М. Пархоменко, А. Д. Куимов // VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» : сб. тез. – Москва, 2019. – С. 51–59.

12. Частота госпитальных осложнений инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, В. А. Козик [и др., в том числе И. Р. Мукарамов] // VII международный образовательный форум «Российские дни сердца» : сб. тез. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 313.

13. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и роль генетических маркеров при остром инфаркте миокарда и неклапанной фибрилляцией предсердий / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева, В. А. Козик, М. Х. Хасанова, Е. А. Найдена, И. Р. Мукарамов, В. Б. Барбарич, О. М. Пархоменко, А. Д. Куимов, В. Н. Максимов // VIII Всероссийский съезд аритмологов : сб. тез. – Томск, 2019. – С. 196.

14. Генетические маркеры риска фибрилляции предсердий у больных острым инфарктом миокарда / Е. А. Стафеева, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева В. А. Козик, Е. А. Найдена, М. Х. Хасанова, И. Мукарамов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № S3. Прил. Тезисы VIII Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии». – С. 74.

15. Острый инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа: течение и прогноз / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева, М. Х. Хасанова, И. Р. Мукарамов, А. Д. Куимов // VIII международный образовательный форум «Российские дни сердца» : сб. тез. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 279.

16. Структура сосудистых осложнений острого инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина, Е. А. Стафеева, И. Р. Мукарамов, О. М. Пархоменко // IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» : сб. тез. – Москва, 2021. – С. 42.

17. Мукарамов, И. Р Построение модели риска постинфарктной хронической сердечной недостаточности / И. Р. Мукарамов // Математика в медицине : сб. статей III Всерос. конф. с междунар. участием. – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2023. – С. 93–97.

18. Mukaramov, I. Different subtypes of postinfarct chronic heart failure/ I. Mukaramov // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference. – Beijing, 2023. – С. 182–186.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АРНИ	– ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ОШ	– отношение шансов
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
СН	– сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
CADILLAC	– the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
GRACE	– Global Registry of Acute Coronary Events
Killip	– классификация острой сердечной недостаточности
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация кардиологов