

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Мукарамов Изатилло Румониддинович

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ложкина Наталья Геннадьевна

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ФАКТОРЫ РИСКА РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА	16
1.1 Патогенетический каскад и маркеры постинфарктного ремоделирования миокарда.	16
1.2 Типы постинфарктной сердечной недостаточности: доказанные рискованные и прогностические факторы.	26
1.2.1 Биохимические маркеры.....	31
1.3 Генетические маркеры постинфарктной сердечной недостаточности.	33
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования.	37
2.2 Молекулярно-генетические методы исследования.	45
2.3 Статистические методы обработки материала.	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1 Клинические и функциональные предикторы острой и хронической сердечной недостаточности у больных после инфаркта миокарда	49
3.2 Построение регрессионной модели прогнозирования вероятности формирования постинфарктной хронической сердечной недостаточности выше либо равной II функциональному классу по NYHA	54
3.3 Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности	67
3.4 Возможности персонализированного подхода к терапии постинфарктного синдрома хронической сердечной недостаточности	70
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	88

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследований

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) [2, 3, 6, 7]. 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 [2, 3, 4, 5, 7, 9]. 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 раза [3, 4]. 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 [165].

Постинфарктное ремоделирование миокарда, реализующееся в виде формирования синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН), является многофакторным процессом. Помимо известной хронической β -адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензиновой системы (РААС), изучается роль протеолитических ферментов, компонентов воспалительного ответа, системы натрийуретических пептидов (НУП) и других показателей. Фундаментальные исследования в области молекулярной генетики, связанных с изучением рисков генов и однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), 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 NPRA, 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 [31] содержит ссылки на исследования, показывающие связь NPRA с 69 фенотипами, такими как артериальная гипертензия [61], ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП) [124], сахарный диабет типа 2 [62], инсульт, инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, преэклампсия и рядом других. Эти исследования предоставляют дополнительные доказательства о том, что ген NPRA 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 [25]. Исследования, проведенные в базе данных Genopedia [31], 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 NPRA 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 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 СН и смертность [11, 18, 25, 48, 50]. 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 [44, 45, 165]. 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, использующихся в клинической практике.

Гипотеза исследования

Поиск новых модифицируемых факторов развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности и создание подходов к рискметрии 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 (NYHA) на 30-й день болезни повышается в 10,2 раза при наличии любой формы 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, за исключением впервые возникшей при ИМ.

Впервые проведен анализ генетических маркеров rs5186 гена рецептора A1166 C 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 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 клинко-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 С 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-ой 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-ой 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-ой 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 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 18 печатных работ, из них 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, 1 статья в научном журнале, получены 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ, издана 1 монография, 11 работ являются материалами конференций, съездов, конгрессов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 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.

Автор выражает благодарность сотрудникам Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск): члену-корреспонденту, д-ру мед. наук, профессору Рагино Ю. И., д-ру мед. наук, профессору Максимову В. Н.; сотрудникам ГБУЗ НСО ГКБ № 1: заведующему отделением для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра Барбаричу В. Б., врачам отделения – Казиной Н. П., заведующему АиР № 3 Велькину Р. А., куратору отделения и научному

руководителю д-ру мед. наук, профессору Ложкиной Н. Г. Автор выражает благодарность за помощь в статистической обработке результатов доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин) Юрию Евгеньевичу Воскобойникову.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ФАКТОРЫ РИСКА РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

1.1 Патогенетический каскад и маркеры постинфарктного ремоделирования миокарда

За последнее десятилетие, безусловно, увеличилось число людей, переживших острый коронарный синдром (ОКС) [1]. 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 [2, 3, 4, 5, 7, 9]. Все эти преобразования способствовали сокращению зоны ишемии и некроза миокарда у пациентов с ИМ, и как следствие, снизилась госпитальная летальность, и в ряде ведущих клиник России этот показатель составил 1,5–2 раза [3, 4]. Увеличилась продолжительность жизни пациентов после перенесенного ОКС, что закономерно вносит вклад в рост долгосрочной заболеваемости хроническими сердечно-сосудистыми патологиями, о чем свидетельствует статистика [1]. Как показывают данные рандомизированных клинических исследований, в течение года до 20 % больных, перенесших острые коронарные события, переживают повторное сердечно-сосудистое событие, что приводит к увеличению числа пациентов с риском развития сердечной недостаточности, заболевания с наиболее высоким социальным и экономическим статусом [10, 11]. Так, стоимость лечения таких пациентов в западных странах, в частности в США, составляет 31 миллиард долларов в год [1].

Известно, что хроническая β -адренергическая стимуляция и активация ренин-ангиотензиновой системы способствуют постинфарктному ремоделированию, и долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути, в настоящее время является лучшей стратегией предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе [2, 3, 7]. Знание механических и молекулярных факторов, ведущих к ремоделированию желудочков, будет способствовать разработке новых целевых методов лечения сердечной недостаточности, что определяет актуальность настоящего обзора.

Сердечная недостаточность – хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся симптомным нарушением сердечной функции [12]. С ним живут 7,9 миллиона взрослых россиян, с тяжелой стадией (III–IV функциональный класс по NYHA) – 2,4 миллиона и по оценкам к 2030 году этот показатель может увеличиться в 1,2 раза [11, 12]. Смертность высока и достигает 50 % через 5 лет после установления диагноза сердечной недостаточности [1].

Сердечная недостаточность делилась на две категории до последнего пересмотра европейского общества кардиологов (ЕОК): сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, составляющая от 50 до 70 % случаев в разных популяциях, и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Фракция выброса левого желудочка ≥ 50 % отличает первую от второй, что указывает на диастолическую дисфункцию в большей степени, чем на систолическую во втором случае [12].

В настоящее время ЕОК и российское кардиологическое общество (РКО) выделяют три фенотипа ХСН: с низкой фракцией выброса (ФВ; < 40 %), с промежуточной ФВ (40–49 %) и с сохраненной ФВ (≥ 50 %).

Совместная классификация хронической сердечной недостаточности Американской кардиологической ассоциации и Американского колледжа кардиологии несколько отличается от классификации европейского общества кардиологов и российского кардиологического общества, используя структурный

подход. Она основана на четырех стадиях, при этом тяжесть заболевания возрастает от первой до четвертой стадии [13]. Стадия А – это наличие факторов риска сердечной недостаточности без структурного заболевания сердца, стадия В – наличие структурного заболевания сердца без симптомов, стадия С – симптоматическая сердечная недостаточность, стадия D – симптоматическая сердечная недостаточность, которая не поддается лечению. Структурные заболевания сердца включают гипертрофию желудочков у пациентов с гипертонической болезнью, заболевания клапанного аппарата, кардиомиопатии и рубцовые изменения как следствие перенесенного инфаркта миокарда [15].

Несмотря на значительные успехи в лечении ОКС, прежде всего за счет внедрения реперфузионных технологий, позволяющих уменьшить зону некроза примерно на 50 % по сравнению с дореперфузионной эрой [16, 18], сердечная недостаточность развивается в течение 5 лет после первого инфаркта миокарда у 8–10 % мужчин и в 2 раза чаще у женщин в возрасте до 65 лет [1]. Более высокая частота ХСН у женщин связана с более старшим возрастом на момент первого инфаркта миокарда [1].

Поскольку постинфарктное ремоделирование зависит от размера некроза [18, 19, 20], вполне очевидно, что его распространенность выше в подгруппах больных, не получивших реперфузии пациентов или с неуспешной реперфузией.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, по сравнению с фибринолизом, имеет более благоприятные результаты у пациентов с ОИМпST, если она была выполнена в течение 120 минут после постановки диагноза, и, следовательно, стала предпочтительной стратегией реперфузии [2, 5, 16]. Фармакоинвазивная стратегия пока еще занимает серьезное место в ряде стран, в том числе и в России, хотя неуклонно снижается, тогда как первичная ЧКВ проводится всё чаще. В целом, обе стратегии влияют положительно на снижение риска ХСН.

Полнота реваскуляризации, или стентирование не только инфаркт-связанной артерии, по данным ряда исследований, положительно сказывается на

исходах, в том числе на развитии сердечной недостаточности. Ряд данных не подтверждают эту тактику как снижающую риск ХСН [11, 15, 16, 18].

Процесс постинфарктного ремоделирования желудочков, подразумевающий увеличение камеры, прежде всего, левого желудочка, которая переходит от эллиптической к более сферической форме, хорошо изучен на экспериментальных моделях инфаркта миокарда у животных [19]. Данные подтверждены визуализацией сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией и «свежим ИМ» [20, 21]. В частности, показано, что вначале увеличивается объем желудочков, и это можно описать увеличением индекса сферичности [34], то есть отношения между фактическим объемом левого желудочка и объемом сферы, диаметр которой равен большей оси левого желудочка. Нормальные значения индекса сферичности составляют $0,29 \pm 0,7$ в конце диастолы и $0,15 \pm 0,8$ в конце систолы [23].

Ремоделирование желудочков является предиктором сердечной недостаточности и по этой причине имеет отрицательную прогностическую ценность [23]. Методами визуализации, используемыми для неинвазивной оценки объемов и функции желудочков, являются эхокардиография, радионуклидная вентрикулография и магнитно-резонансная томография сердца (МРТ). В России довольно редко используется МРТ сердца [24]. В Европе и Соединенных Штатах Америки нередко используется произвольное определение ремоделирования желудочков – это увеличение, по крайней мере, на 20 % конечного диастолического объема желудочков левого желудочка (LVEDV) от первого постинфарктного изображения [25, 26]. Однако, поскольку первая МРТ сердца обычно проводится через несколько дней после инфаркта миокарда, раннее ремоделирование желудочков – в первые часы после инфаркта миокарда, не может быть распознано, что приводит к недооценке заключительной дилатации желудочков [27, 28].

По данным эхокардиографии, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) характеризуется прогрессивным увеличением как конечного диастолического (КДО), так и конечного систолического объемов (КСО). Увеличение КСО может

предшествовать увеличению КДО как следствие нарушения систолической функции, которое вызывает уменьшение ударного объема [28, 29]. Индексы объема, которые получают путем деления объемов на площадь поверхности тела, позволяют объективно оценить постинфарктную трансформацию ЛЖ, в том числе учесть гендерные различия; нормальные значения КДО и КСО составляют (75 ± 20) мл/м² и (25 ± 7) мл/м² соответственно [30].

Поскольку ЭхоКГ входит в федеральный стандарт диагностики и лечения ОИМ, именно данная методика позволяет оценивать постинфарктную трансформацию ЛЖ [24]. Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) часто наблюдается в первые часы-дни ИМ, что позволяет прогнозировать риск ХСН и смерти [31]. Нормальные значения ФВЛЖ составляют (67 ± 8) % [32] и зависят от сохраненной общей систолической функции [23, 31]. Однако первоначальное ремоделирование желудочков не всегда связано со снижением ФВЛЖ, поскольку этот показатель систолической функции может оставаться неизменным или даже увеличиваться в течение месяцев после острого инфаркта миокарда, даже при наличии увеличения камер желудочков [28].

Ремоделирование желудочков сопровождается различными сердечными заболеваниями, такие как дилатационная (неишемическая) кардиомиопатия и гипертрофия ЛЖ при артериальной гипертензии, и подразумевает изменение анатомической структуры миокарда [33]. Постинфарктное ремоделирование – это особый тип ремоделирования левого желудочка, который является следствием увеличения как преднагрузки, так и постнагрузки, вызывая увеличение камеры желудочков и гипертрофию неповрежденного миокарда [28]. Увеличение преднагрузки поддерживается феноменом расширения зоны инфаркта, который представляет собой увеличение инфарктного рубца [31]. В инфарктированном участке сокращение желудочков несимметрично, потому что некротические сегменты утратили сократительную способность [28]. В результате сила, создаваемая нормальным удаленным миокардом во время сокращения, не уравновешивается противоположной силой. Фактически инфарктированная стенка должна противодействовать большей результирующей силе, и это проявляется на

ЭхоКГ как асинхронность движения стенки желудочка. Этот дефект движения стенки был признан фактором риска развития ремоделирования [31].

Вероятно, некоторые поврежденные сегменты могут восстановить нормальную или близкую к нормальной сократимость через несколько месяцев после инфаркта миокарда из-за окончания оглушения миокарда [28]. Это обратимая форма ишемического реперфузионного повреждения, заключающаяся в нарушении функции ткани миокарда в зоне риска. Поскольку это обратимо, маловероятно, что оглушение миокарда способствует ремоделированию желудочков. Однако при трансмуральном инфаркте некоторые сегменты могут оставаться гипокинетичными, akinетичными или дискинетичными в областях, где произошло необратимое повреждение, вызывая постоянную регионарную дисфункцию желудочков [33]. Чтобы поддерживать нормальный объем выброса с уменьшенным количеством нормально работающих сегментов миокарда, здоровый миокард должен сформировать большее давление [31]. Увеличение постнагрузки на здоровый миокард вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [35].

В процессе ремоделирования кардиомиоциты модифицируют свою транскрипционную активность, активируя экспрессию генов плода, которые обычно подавлены в течение взрослой жизни человека [36, 37]. К ним относятся гены, кодирующие структурные сердечные белки, которые позволяют удлинить кардиомиоциты за счет новых саркомеров [29]. Миофибриллы претерпевают качественные изменения, поскольку кардиомиоциты снижают синтез изоформы α тяжелой цепи миозина (α -МНС), чтобы увеличить продукцию изоформы β (β -МНС) [36, 38].

Гипертрофия миокарда, возникающая во время постинфарктного ремоделирования, сопровождается увеличением внеклеточного матрикса, поскольку ткань миокарда имеет крайне плохую регенеративную способность [35]. Кроме подробно рассмотренных механических факторов, влияющих на этот процесс, существуют биохимические факторы или медиаторы [39]. Например, ангиотензин II и альдостерон стимулируют гипертрофию и фиброз сердца, а повышение уровня катехоламинов помогает поддерживать нормальный

сердечный выброс перед сократительной дисфункцией инфаркта [39, 40]. Многие другие циркулирующие факторы продуцируются сердечными клетками в ответ на различные типы потенциальных повреждений, например, ишемическое реперфузионное повреждение [16] или механическое напряжение [40]. Это объясняет связь между механическими и биохимическими причинами постинфарктного ремоделирования.

Хроническая перегрузка объемом и повышенный адренергический тонус способствуют активности металлопротеиназ [41]. Эти протеолитические ферменты разрушают сшивки коллагена, ослабляя стенку миокарда и ухудшая дилатацию камеры желудочков [41, 42]. MMP-9, вероятно, является наиболее важной металлопротеиназой, участвующей в ремоделировании желудочков [41]. Было высказано предположение, что деградация коллагена во время постинфарктного ремоделирования происходит из-за дисбаланса между активностью матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, в частности, TIMP-1 и TIMP-2 [42].

Нередко одни и те же медиаторы могут выполнять двойную роль. Например, ангиотензин II может способствовать выживанию клеток через путь внеклеточной регулируемой киназы (ERK), но избыток активности рецептора ангиотензина во время ремоделирования желудочков приводит к активации пути N-концевой киназы Jun (JNK) и, следовательно, к апоптозу кардиомиоцитов [38]. Существуют и другие медиаторы с двойной активностью: в низких дозах стимулируют рост кардиомиоцитов, но при высоких концентрациях или при хроническом воздействии вызывают их апоптоз [43].

В ряде клинических исследований изучена роль нескольких предполагаемых биомаркеров ремоделирования желудочков. Так обнаружена положительная корреляция между ремоделированием желудочков и уровнями в плазме матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) [44]. Тканевой активатор плазминогена (t-PA) – фибринолитик, который может играть определенную роль в постреперфузионном внутримиокардиальном кровотечении и способствовать

ремоделированию внеклеточного матрикса [45]. Концевые пептиды проколлагена, некоторые маркеры системного воспаления, такие как интерлейкин-1 β и С-реактивный белок (CRP) [46], и некоторые факторы роста, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF) и рост фактор дифференциации-15 (GDF-15) также положительно коррелирует с постинфарктной перестройкой миокарда [45, 46].

Предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) продуцируются кардиомиоцитами, и их уровни в крови повышаются с растяжением стенки миокарда. В дополнение к их хорошо известной прогностической ценности для пациентов с сердечной недостаточностью, высокие уровни натрийуретических пептидов или NT-proBNP после инфаркта миокарда предсказывают увеличение объемов желудочков, что является постинфарктным ремоделированием [47].

В патогенезе ХСН ведущая роль отводится хронической β -адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензиновой системы, не исключением является и постинфарктное ремоделирование, и долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути, в настоящее время является лучшей стратегией для предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе [48]. Этот процесс получил название обратного ремоделирования, и его можно осуществить с помощью фармакологического или механического вмешательства, или их комбинации. В то время как механические подходы требуют хирургического вмешательства и предназначены только для пациентов с симптомной сердечной недостаточностью, которые соответствуют строгим критериям отбора, лекарственные препараты являются предпочтительной стратегией для лечения пациентов с легкой сердечной недостаточностью или для предотвращения постинфарктного ремоделирования желудочков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) относятся к антиремоделирующим препаратам [49] из-за их антагонистического действия в качестве ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая также играет важную роль в

фиброзировании желудочков. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ или БРА в сочетании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов оказалась еще более эффективной [7, 9].

Как известно, адренергическая стимуляция позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс после острого инфаркта миокарда за счет увеличения сократительной способности жизнеспособного миокарда. Однако хроническая β -адренергическая гиперстимуляция оказывает кардиотоксическое действие, приводя к дилатации левого желудочка и систолической дисфункции [49]. β -адреноблокаторы могут улучшить автономный контроль сердечной недостаточности за счет увеличения количества β -рецепторов на кардиомиоцитах и модулирования их активности [50]. Помимо положительного воздействия на ремоделирование, длительная терапия β -адреноблокаторами снижает смертность после острого инфаркта миокарда за счет снижения риска летальной аритмии [2].

Помимо симпатoadреналовой системы и РААС в организме человека существует система натрийуретических пептидов (НУП), о которых уже говорилось выше, выполняющая прямо противоположную роль по отношению к САС и РААС. В недавнем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании PARADIGM-HF [51] был изучен препарат, представляющий собой комбинацию БРА валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрил, на 8 399 пациентах с сердечной недостаточностью и сниженным ФВ ЛЖ. Результаты оказались поистине ошеломляющими, так как выявлено снижение на 20 % смертности от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности по сравнению с одним ингибитором АПФ эналаприлом в максимальной дозе ($p < 0,001$). Неприлизин представляет собой эндопептидазу, которая расщепляет несколько вазоактивных пептидов, таких как натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин [51]. Вероятно, что увеличение всех этих веществ в крови за счет ингибирования неприлизина защищает сердце от ремоделирования, кумулируя эффект ингибирования РААС блокатором рецепторов ангиотензина.

Что касается антикоагуляционной терапии, вопрос о том, может ли она быть полезной у пациентов с ХСН ишемической природы, остается открытым. В настоящее время варфарин рекомендуется только для пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий или повышенным риском тромбоэмболии. Варфарин ассоциируется с повышенным риском кровотечений, а среди выборки пациентов с ХСН, но без ФП, он ассоциировался с уменьшением частоты инсульта, но не влиял на выживаемость по сравнению со стандартной антитромбоцитарной терапией 41–43. В реальной практике значительное число пациентов с ХСН и ИБС и различными сопутствующими заболеваниями использовали антикоагуляционную терапию (варфарин). Новые пероральные антикоагулянты, такие как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, как было показано, снижают риск инсульта у пациентов с ФП, с или без ФП, но их потенциальные преимущества у пациентов с ФП без ФП не изучались. Более того, демонстрация в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 того, что пациенты с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) и ХСН показали снижение риска первичной конечной точки эффективности (совокупность смерти от СС, ИМ и инсульта) при использовании ривароксабана по сравнению с плацебо, дает основание для изучения эффектов ривароксабана у аналогичных пациентов с хронической с ХСН и ИБС, но без недавно перенесенного ОКС.

Доноры оксида азота (NO), такие как нитраты, обладают хорошо известными положительными эффектами у пациентов с острой сердечной недостаточностью [7] и могут вызывать обратное ремоделирование за счет снижения преднагрузки, а также увеличения содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кардиомиоцитах, защищающего сердечные клетки от апоптоза.

Поскольку основным фактором риска постинфарктного ремоделирования является размер инфаркта [2], следует ожидать, что терапия против ишемического реперфузионного повреждения во время острых коронарных синдромов предотвратит постинфарктное ремоделирование [52].

Другими многообещающими подходами являются стволовые клетки и генная терапия, которые показали интересные результаты в пилотных исследованиях дополнительной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, и которые могут обратить вспять постинфарктное ремоделирование [53, 54].

1.2 Типы постинфарктной сердечной недостаточности: доказанные рисковые и прогностические факторы

В соответствии с современными представлениями о возникновении, течении ИМ, постинфарктном ремоделировании сформировалось экспертное мнение о трех клинических типах сердечной недостаточности: 1) развитие СН в момент возникновения ИМ; 2) развитие СН в течение госпитализации по поводу ИМ; 3) развитие СН после выписки из стационара в течение какого-либо продолжительного периода (год, пять лет, десять лет и т. д.).

Сердечная недостаточность, развивающаяся во время госпитализации по поводу инфаркта миокарда. В предыдущем разделе уже описан патогенез острого ремоделирования. К факторам, способствующим патогенезу развития сердечной недостаточности во время госпитализации по поводу ИМ, стоит добавить коморбидность пациента, обострение ранее существовавшей СН и сопутствующих заболеваний, например, анемии, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета или хронической обструктивной болезнью легких.

В последние десятилетия наблюдается более высокий уровень спасения миокарда с помощью PCI, улучшение догоспитальной помощи, что снизило летальность и возникновение СН на данном этапе; однако увеличилась доля пациентов СН с сохраненной фракцией выброса. Вторым объяснением снижения внутрибольничной ГФ может быть изменение диагностики ИМ, которая

в настоящее время основывается на уровне высокочувствительного тропонина и позволяет выявлять менее тяжелые случаи ИМ с меньшим риском развития СН.

Сердечная недостаточность, развивающаяся после госпитализации по поводу инфаркта миокарда. Этот вид СН является следствием гибели кардиомиоцитов и формирования рубцов, что вызывает хроническую нейрогуморальную активацию (повышение уровня ренин-ангиотензин-альдостерона и симпатической нервной системы) и ремоделирование желудочков. Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) более выражено у мужчин, пациентов с большим размером инфаркта, а также при поздней или неудачной реперфузии эпикардального или микрососудистого русла. Ремоделирование желудочка изменяет геометрию желудочка и приводит к истончению стенок, ишемической митральной регургитации и дальнейшей потере кардиомиоцитов.

Развитие сердечной недостаточности после выписки из больницы довольно распространено. По разным данным, она диагностируется примерно у 13 % пациентов в течение 30 дней и у 20–30 % в течение 1 года после выписки из стационара по поводу ИМ. Заболеваемость сердечной недостаточностью наиболее высока в первые месяцы, затем она снижается и в дальнейшем остается стабильной на уровне 1,3–2,2 % в год.

Развитие СН после ИМ оказывает значительное влияние на исходы независимо от ее типа: увеличивается риск общей смертности в три раза, а сердечно-сосудистой смертности – в четыре раза. Сроки развития СН также влияют на неблагоприятные события. СН, развившаяся более чем через 3 дня после ИМ, связана с более высоким риском смертности по сравнению с пациентами, у которых СН развилась в первые 3 дня после. Это может объясняться различными факторами риска и механизмами, приводящими к СН в разные временные точки. Несомненно, необходимо своевременно выявлять предикторы и профилактировать развитие СН. Рассмотрим наиболее изученные.

Возраст. Заболеваемость СН в стационаре в три раза выше у пациентов 75–85 лет по сравнению с пациентами 25–54 лет, а после выписки из стационара – в шесть раз выше в старшей возрастной группе.

Пол. Женский пол был независимо связан с повышенным риском СН после ИМ в некоторых исследованиях. Более высокий риск ВЧД у женщин может объясняться несколькими причинами. По сравнению с мужчинами, женщины, поступающие с ИМ, старше, имеют больше сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, гипертриглицеридемия, хроническая болезнь почек и метаболический синдром. Кроме того, у женщин реже и менее полно используется реваскуляризация (в данном случае имеет значение и особенности строения сосудов – более тонкие, извитые, отсюда сложности стентирования).

Многососудистое поражение коронарных артерий. Данный фактор отражает большое атеросклеротическое бремя с более выраженной эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением. Пациенты с МПКА, как правило, старше и имеют сахарный диабет и почечную дисфункцию в качестве общих сопутствующих заболеваний. МПКА ассоциируется со снижением фракции выброса и повышением риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая СН, на 80 %. Передний ИМ ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного ремоделирования, что обусловлено большей величиной необратимого повреждения ЛЖ по сравнению с другими локализациями ИМ.

Предшествующий инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда в анамнезе повышает риск СН, что может объясняться существовавшей ранее систолической и/или диастолической дисфункцией.

Артериальная гипертензия. Во многих исследованиях сообщалось, что артериальная гипертензия повышает риск развития СН. Этому способствуют распространенные микрососудистые повреждения и кровоизлияния в миокард, а также более высокая нейрогормональная активация и более распространенное ремоделирование ЛЖ.

Высокая частота сердечных сокращений. Более высокая частота сердечных сокращений при поступлении была фактором риска СН после ОИМ в нескольких исследованиях. Риск увеличивается на 7–23 % на каждые 10 ударов.

Тахикардия может отражать тяжесть ИМ и развивающуюся дисфункцию миокарда.

Фибрилляция предсердий. Недавно возникшая ФП осложняет 2–21 % случаев ИМ и может отражать повышение давления в левом предсердии и перегрузку предсердий во время ИМ. Однако ФП не только связана с самим ИМ, а также и с другими факторами риска, сопутствующими заболеваниями, и нередко, при динамическом наблюдении за больными выясняется, что ФП существовала у больного до ИМ или прогрессировала в течение года после него.

Сахарный диабет. После ИМ частота развития СН у пациентов с СД на 60–70 % выше, чем у пациентов без него. После учета других сопутствующих заболеваний, связанных с СД, его наличие все равно приводит к повышению риска ВЧС после ИМ на 30–42 %. Это может объясняться более распространенной микрососудистой обструкцией и диастолической дисфункцией у пациентов с диабетом.

Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек повышает риск развития СН после ИМ примерно в 2 раза, что можно объяснить ускоренным атеросклерозом, более распространенным ИМ, атипичным течением ИМ и меньшей вероятностью реваскуляризации, что приводит к увеличению размера инфаркта и более тяжелой дисфункции желудочков. Кроме того, ХБП приводит к перегрузке жидкостью, вторичной гипертензии, анемии, хроническому воспалению и изменениям в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, а также этим пациентам реже назначаются научно обоснованная терапия.

Ишемическое прекондиционирование и сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Прекондиционирование – это процесс, при котором короткие, повторяющиеся эпизоды ишемии уменьшают размер последующего ИМ. По сравнению с пациентами без предшествующей стенокардии, у пациентов со стенокардией снижается риск развития ФП во время ИМ, снижается риск смертности или неблагоприятного ремоделирования ЛЖ после ИМ, а также улучшается восстановление сократительной функции сердца после ИМ. Разница в исходах у пациентов со стенокардией и без нее, предшествующих ИМ, может

объясняться ишемическим прекондиционированием или большей протяженностью коллатерального кровообращения у пациентов с предшествующей стенокардией.

Можно ли применить данные об ишемическом прекондиционировании в клинической практике для улучшения исходов, еще предстоит выяснить. Например, в недавнем большом исследовании CONDI-2 среди 5401 пациента со STEMI дистанционное ишемическое кондиционирование с преходящей ишемией и реперфузией руки не снизило риск смерти или госпитализации по поводу ИМ.

COVID-19. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома, вероятно, влияет на риск развития СН после ИМ. Существует несколько механизмов, посредством которых пандемия COVID-19 может влиять на риск развития СН после ИМ.

Во-первых, частота развития острого коронарного синдрома (ОКС) увеличивается в условиях вирусной инфекции из-за дестабилизации бляшек, опосредованной воспалением. В первую волну этой пандемии были отмечены задержки оказания высокотехнологичной помощи, связанные как с пациентом, так и с системой здравоохранения в разных странах, время от начала симптомов до коронарной ангиографии увеличилось на 40 %.

Во-вторых, появляется все больше доказательств того, что COVID-19 приводит к прямому повреждению миокарда. В течение 24 ч после госпитализации по поводу COVID-19 повышение тропонина наблюдается у 36 % пациентов. Механизмы, ответственные за повреждение миокарда при инфекции COVID-19, могут включать воспаление, цитокиновый шторм, гиперкоагуляционное состояние с образованием микротромбов и макротромбов, прямую вирусную инвазию в миокард и дисбаланс потребности и имеющейся перфузии в миокарде. В связи с этим инфекция COVID-19, вероятно, повышает не только риск смертности, но и риск последующего развития СН.

1.2.1 Биохимические маркеры

Биомаркеры размера инфаркта. Сердечный тропонин, биомаркер выбора в диагностике МИ, измеренный в фазе плато (через 48–72 часа после появления симптомов МИ), связан с размером инфаркта, или массой некроза миокарда. Аналогичным образом, пиковые уровни креатинкиназы (КК) и КК-МВ связаны с размером инфаркта при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Несколько исследований показали связь уровня тропонина или СК-МВ с большими сердечно-сосудистыми событиями (МАСЕ), включая СН. Однако связь пикового уровня тропонина или СК-МВ с СН наблюдалась не во всех исследованиях.

Натрийуретические пептиды. Наряду с тропонином, натрийуретические пептиды связаны с размером инфаркта и сердечной дисфункцией. Помимо величины повышения натрийуретических пептидов, его характер также связан с неблагоприятными событиями. Если у некоторых пациентов повышение мозгового натрийуретического пептида после МИ имеет монофазный характер с пиком через 16 часов после поступления, то у других пациентов повышение двухфазное со вторым пиком через 5 дней. Пациенты с двухфазным повышением имеют более высокий риск ремоделирования ЛЖ и СН.

Маркеры воспаления. Появляется все больше доказательств того, что пролонгация или расширение постинфарктного воспалительного ответа вносит значительный вклад в ремоделирование ЛЖ и развитие СН. Многочисленные методы количественной оценки воспалительного ответа показали перспективность в прогнозировании этого осложнения. Уровень С-реактивного белка предсказывал риск неблагоприятных событий после ИМ, включая СН, в нескольких исследованиях.

Цитокины являются стратегическими регуляторами воспаления. Об исследовании CANTOS уже сказано в разделе 1.1.

Почечные биомаркеры. Оценочная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) независимо связана с риском СН после ИМ. В исследовании VALIANT показано увеличение риска СН на 10 % на каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения СКФ. Подобные данные получены и в других исследованиях.

Цистатин С – чувствительный маркер почечной недостаточности, который, в отличие от креатинина не зависит от возраста, пола и мышечной массы. В исследовании SOLID-TIMI 52 среди пациентов с ОКС цистатин С предоставил дополнительную информацию для стратификации риска, включая госпитализацию с декомпенсацией ХСН, независимо от других биомаркеров.

Биомаркеры фиброза. Супрессор опухолевого генеза (ST2) является членом семейства рецепторов IL-1, который вовлечен в процесс ремоделирования миокарда и фиброза. Он имеет две изоформы: трансмембранный лиганд и растворимая форма. Связывание растворимой формы (sST2) с IL-33 предотвращает благоприятное влияние этого IL на снижение гибели клеток и фиброза. Среди пациентов с ИМ из клиники Майо повышение уровня sST2 было независимо связано с повышенным риском смерти и СН.

Галектин-3, β-галактозид-связывающий лектин, выделяемый в основном активированными макрофагами, также отражает фиброз и ремоделирование сердца в ответ на повреждение миокарда. Руководство Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца рекомендует измерять как sST2, так и галектин-3 для прогнозирования риска у пациентов с СН. Недавнее исследование показало независимое прогностическое значение галектина-3 в когорте пациентов с индексным ИМ.

Другие биомаркеры. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это протеолитические ферменты, разрушающие коллаген и другие белки внеклеточного матрикса. После ИМ ММП регулируют процесс ремоделирования, способствуя трансформации внеклеточного матрикса и воспалительной сигнализации. О роли ММП сказано в разделе 1.1. Кластерин – это белок, регулирующий активность комплемента, апоптоз и транспорт липидов. Протеомный анализ плазмы крови пациентов после первого переднего ИМ

выявил, что повышенный уровень кластерина в плазме крови ассоциируется с ремоделированием ЛЖ.

Поскольку биомаркеры отражают различные системные процессы в организме больного ИМ, то большую пользу можно ожидать от серийного измерения биомаркеров и мультимаркерного подхода.

Таким образом, постинфарктное ремоделирование миокарда, реализующееся в виде формирования синдрома хронической сердечной недостаточности, является многофакторным процессом. По-прежнему ведущая роль в патогенезе ХСН отводится хронической β -адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензиновой системы, не исключением является и постинфарктное ремоделирование. Немедленная реперфузия и ограничение зоны некроза, а также долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути (САС и РААС), в настоящее время является лучшей стратегией для предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Фундаментальные исследования в области изменений транскрипции, связанных с ремоделированием желудочков и сердечной недостаточностью, несомненно, будет способствовать открытию новых лекарств, модулирующих экспрессию конкретных генов, вовлеченных в заболевание, возможно, с ограниченными нежелательными эффектами. Однако следует признать, что в настоящий момент отсутствует система оценки риска формирования постинфарктной сердечной недостаточности, а значит и эффективное управление этим риском, что обуславливает актуальность данной работы.

1.3 Генетические маркеры постинфарктной сердечной недостаточности

Ген AGTR1, angiotensin II receptor, type 1 (OMIM 106165), ген рецептора ангиотензина II тип 1 находится на длинном плече 3-й хромосомы (3q24). Ангиотензин II вносит значительный вклад в контроль за артериальным

давлением и объёмом жидкости. Ангиотензин II взаимодействует с двумя подтипами рецепторов клеточной поверхности, типами 1 и 2. Рецепторы 1-го типа опосредуют основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II [25]. В базе данных Genopedia [31] содержатся ссылки на исследования ассоциаций полиморфизмов в гене AGTR1 с 229 фенотипами. Почти две сотни публикаций по ассоциации с гипертензией, по несколько десятков публикаций по таким фенотипам, как инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, хроническая почечная недостаточность, ИБС, диабетическая нефропатия, ГЛЖМ, преэклампсия, и, конечно, ХСН. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, сартаны, относятся к наиболее часто назначаемым препаратам для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек [52]. В Индии показали ассоциацию носительства генотипа CC rs5186 с ГЛЖМ и ДКМП [147]. Тогда как в Иране не обнаружили связи этого ОНП с ГЛЖ [60]. Ассоциация AGTR1, 1166A-C, 3-PRIME UTR (rs5186) с артериальной гипертензией была показана ещё в 1994 году [53]. В исследовании, выполненном в Новосибирске в 2013 году на группе в 226 пациентов с ИБС и ХСН и 136 человек в контрольной группе, обнаружили, что аллель С и генотип АС полиморфизма А1166С в гене AGTR1 ассоциированы с развитием ХСН, а аллель А и генотип АА проявляют себя как защитные факторы в отношении ХСН. Не обнаружено ассоциации этого ОНП со степенью тяжести ХСН и характером её течения [115]. Позже, при проспективном наблюдении группы пациентов, находящихся на диализе показали, что аллель С rs5186 гена AGTR1 был связан с более высокими показателями смертности и серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе и ХСН [54]. Однако в Польше в одном из новейших исследований получили противоположные данные: риск ХСН был значительно ниже у носителей хотя бы одного аллеля С rs5186 гена AGTR1 (генотипы АС или СС) и у гетерозигот АС [157]. Результаты мета-анализа, опубликованного в 2015 году, не показали значимой связи между полиморфизмом А1166С и риском развития ХСН. При анализе подгрупп по этническому признаку

также не найдено значимой связи с предрасположенностью к ХСН как в европеоидной, так и в азиатской популяциях [167].

Таким образом, опубликованные данные по ассоциации rs5186 с ХСН весьма противоречивы, что требует дальнейших исследований.

Ген NPPA, natriuretic peptide precursor A (OMIM 108780), ген прекурсора натрийуретического пептида А расположен на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.22), экспрессируется главным образом в кардиомиоцитах. Этот белок играет ключевую роль в сердечно-сосудистом гомеостазе, снижает объём воды и концентрацию натрия в сосудистом русле, является мощным вазодилататором. Структура гена NPPA высоко консервативна среди видов, что указывает на ключевую роль в здоровье сердечно-сосудистой системы. То есть, аномальная структура NPPA может способствовать повышенному риску заболеваний из-за измененных функций либо на сосудистом, либо на сердечном уровне [21]. В базе данных Genopedia [31] содержатся ссылки на исследования ассоциаций полиморфизмов в гене NPPA с 69 фенотипами, такими как гипертензия [61], ИБС, фибрилляция предсердий [124], сахарный диабет 2-го типа [62], инсульт, инфаркт миокарда, ГЛЖМ, преэклампсия.

В Англии изучили ассоциацию полиморфизмов rs198389, rs5068 и rs198358 с ХСН в проспективном исследовании EPIC-Norfolk (n = 23 192), среднее время наблюдения 12,6 года. Авторы не нашли связи изучаемых ОНП с риском развития ХСН в популяционной когорте. Однако они не исключают, что небольшая связь, всё-таки, может быть с риском развития ХСН и её отдельными подтипами [75]. В другом проспективном исследовании (среднее время наблюдения 14 лет, n = 27 307) в регрессионном анализе Кокса с поправкой на возраст, пол и ИМТ обнаружили, что носители хотя бы одного аллеля G rs5068 имели более низкую вероятность развития диабета в течение 14 лет (OR = 0,88, 95 % ДИ 0,78–0,99, p = 0,037) [62]. Данные по защитной роли генотипов AG и GG впоследствии были воспроизведены на афроамериканцах в исследовании (MESA) [118].

В 4-летнем исследовании в Италии rs5068 оказался не связан со смертностью от всех причин, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и

госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам. Авторы полагают, что биологический эффект повышенных уровней, циркулирующих NP, связанных с минорным аллелем rs5068, вероятно, преодолевается адекватной терапией, что оказывает более сильное клиническое влияние на окончательный исход хронической сердечной недостаточности. Но при этом они полагают, что требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках, чтобы оценить, влияет ли rs5068 на клинические исходы у пациентов с ХСН [103].

Таким образом, данных об ассоциации rs5068 с ХСН явно недостаточно, что требует дальнейших исследований.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов и дизайн исследования

В открытое проспективное нерандомизированное когортное исследование методом параллельных групп с дополнительным ретроспективным анализом включено 186 пациентов (средний возраст 63,5 лет), перенесших инфаркт миокарда с января 2019 г. по январь 2020 г. и лечившихся на базе регионального сосудистого центра №1 ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска. Диссертационное исследование было проведено в рамках договора о совместных научно-исследовательских работах Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, Новосибирского государственного медицинского университета, Городской клинической больницы №1 г. Новосибирска от 20.03.2009. 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.

В основную группу вошли 86 человек с признаками ХСН \geq II ФК (NYHA) и в группу сравнения – 100 человек, не имеющих признаки ХСН или имеющих ХСН I ФК (NYHA). Диагноз ИМ и ХСН устанавливался в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями [10, 11, 12]. Обе группы получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина 2/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), 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.

Набор пациентов проводился на базе регионального сосудистого центра (РСЦ) 1-го кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» (ГБУЗ НСО ГКБ № 1) города Новосибирска (главный врач ГБУЗ НСО ГКБ № 1 – д. м. н., профессор Бравве Юрий Иосифович, заведующий отделением к. м. н. Барбарич Владимир Борисович, куратор – д. м. н., профессор Ложкина Наталья Геннадьевна).

Критерии включения в исследование:

- женщины и мужчины в возрасте 18–75 лет;
- госпитализация в кардиологическое отделения для лечения больных инфарктом миокарда ГКБ № 1 с подтвержденным острым инфарктом миокарда, типичной клинической картиной, данными электрокардиографии, результатом исследования на кардиоспецифические ферменты (тропонин I, МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК);
- 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 типа;
- тяжелая печеночная и почечная недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ < 15 мл/мин/1,73м²);

- 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.

Согласно дизайну (рисунок 1), 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 ОИМ. 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 (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БХ), инструментальные обследования (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки (R-графия ОГК)). На нулевом этапе были также выполнены: коронарография с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), ЭхоКГ. Определение молекулярно-генетических маркеров проводилось в 1 контрольную точку. На любом этапе при наличии нарушений ритма и проводимости сердца проводилось холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ-ЭКГ); а тест 6-минутной ходьбы – в 1-ю и 2-ю точки.

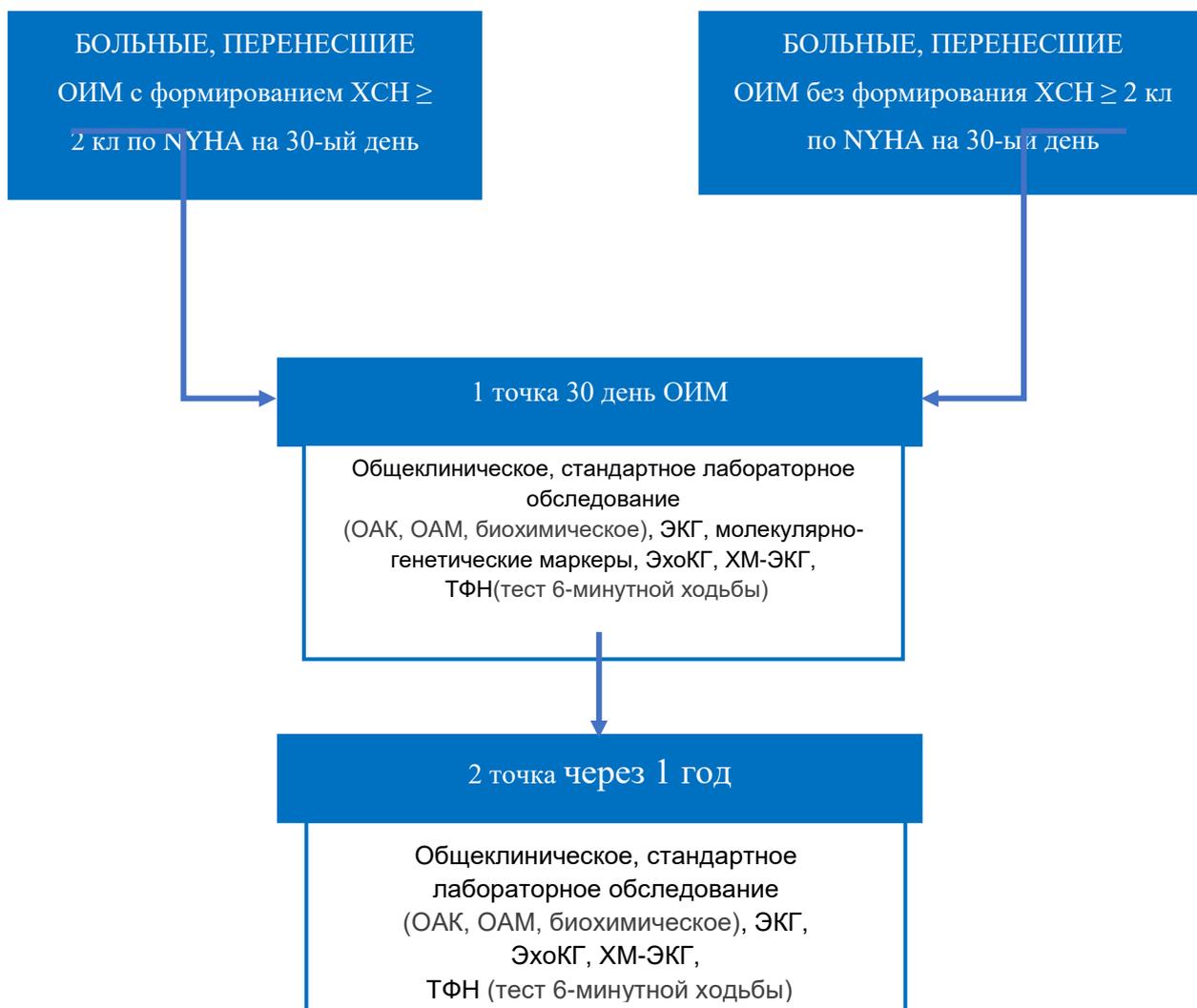


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Верификацию диагноза ОИМ проводили в соответствии с критериями четвертого универсального определения инфаркта миокарда, которое обобщает мнение экспертов Всемирной федерации сердца (WHF), Американской ассоциации сердца (AHA), Американского кардиологического колледжа (ACC) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2018). В диссертационную работу включены пациенты, соответствующие критериям острого ИМ первого типа, которые включают в себя повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхнего референсного значения, в сочетании, по крайней мере, с одним дополнительным признаком: 1) характерная клиническая картина острой ишемии миокарда; 2) новые изменения на ЭКГ, свидетельствующие об ишемии;

3) патологический зубец Q на ЭКГ; 4) данные визуализирующих методов исследования, подтверждающие наличие новых зон ишемии миокарда; 5) наличие тромбоза инфаркт-связанной артерии (ИСА) по данным КАГ.

Диагноз СД 2 типа подтверждался на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (1999) (ВОЗ), стандартов медицинской помощи при диабете Американской диабетической ассоциации (ADA) (2019) и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) (2019).

Верификация диагноза острой и хронической сердечной недостаточности (ОСН, ХСН) проводилась на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2016, 2021), объединенных рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), российского кардиологического общества (РКО) и российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (2018). Использовали классификацию ХСН по стадиям заболевания (Стражеско-Василенко, 1935) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), также для оценки степени выраженности симптомов использовали классификацию сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964). Применяли классификацию ОСН по Killip.

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) подтверждался на основании рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) (2018 г.).

Диагноз ожирения верифицирован на основании данных индекса массы тела (ИМТ) по классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) (1997).

Лабораторные методы. У всех больных производили забор капиллярной и венозной крови для проведения общего и биохимического анализов крови в положении сидя из локтевой вены с помощью вакутейнера строго натощак. В ОАК определяли эритроциты ($\times 10^{12}/л$), лейкоциты ($10^9/л$), тромбоциты ($10^9/л$) скорость оседания эритроцитов (СОЭ мм/ч), гемоглобин (г/л). В биохимическом анализе крови определяли: 1) маркеры некроза миокарда (КФК, Ед/л), МВ-фракцию КФК (Ед/л), высокочувствительный сердечный тропонин I (нг/л,

референсные значения в лаборатории 0,000–0,020 нг/мл), липидный профиль (общий холестерин (ОХ, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), глюкозу (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), гликированный гемоглобин (HbA1c, %). Для расчета скорости клубочковой фильтрации использовали формулу СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, http://nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index.htm). Проводили забор ОАМ для определения всех показателей.

Инструментальные методы исследования. Запись ЭКГ проводилась в 12 отведениях (6 стандартных и 6 грудных отведениях) с помощью аппарата «Megacart-400» (Siemens) в первые минуты поступления в стационар, в последующем один раз в сутки до формирования подострого периода ИМпСТ, в последующем один раз в три дня. Эхокардиография выполнялась при поступлении в стационар, на 30-е сутки от развития ИМ и через 1 год на аппарате Phillips ie33 (Philips Ultrasound, США) из стандартной позиции, в положении больного на левом боку, применяя ультразвуковой матричный датчик 2–4 МГц. Методика выполнялась в М- и В-режимах, импульсно-волновом, постоянно-волновом доплеровских режимах, в режиме цветного доплеровского картирования, в режиме тканевой доплерографии и в цветовом доплеровском М-режиме (Color M-mode). Определялись следующие параметры: ФВ – фракция выброса (Simpson, 1989), КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, КДИ – конечный диастолический индекс, КСИ – конечный систолический индекс, ДЛА – среднее давление в легочной артерии, КДД – конечное диастолическое давление, УО – ударный объем, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ВИР – время изоволюмической релаксации, Е – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка,

E/A – отношение раннего и позднего трансмитрального потока, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, AT – время ускорения раннего диастолического наполнения, ET – период изгнания, E_m – скорость раннего диастолического движения миокарда, A_m – скорость позднего диастолического движения миокарда, E_m/A_m – отношение скоростей раннего и позднего диастолического движения миокарда, E/e' – соотношение E -волны кровотока на митральном клапане к e' -волне (отношение раннего движения кольца митрального клапана), кровотоков в легочных венах S , кровотоков в легочных венах D , dE и dA – показатели длительности раннедиастолического наполнения, $IVCT$ – изоволюметрическое время сокращения ПЖ, $S_{фкмк}$ – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, V_{rvA} – максимальная скорость диастолического ретроградного потока, $CRMП$ – скорость распространения раннего митрального потока, диастолическая жесткость, индекс Tei – сумма времен изоволюметрического сокращения и изоволюметрического расслабления, деленная на время выброса желудочка, $E_m/CRMП$ – отношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к скорости его распространения.

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) рассчитана по формуле: $ФВ = (КДО - КСО / КДО) \times 100 \%$ (по методике Симпсона). Также определялось наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, аневризмы, повреждений папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике, в двухмерном и одномерном режимах и в режимах импульсной и непрерывно-волновой доплер-ЭХО-КГ. Селективная КАГ проводилась в первые 24 часа от момента поступления пациента в стационар на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) с доступом через лучевую артерию с применением стандартных катетеров Judkins left (Jl 4.0) и Judkins right (Jl 4.0), с использованием рентгенконтрастных препаратов (ультравист, гадовист). Трансиллюминальная баллонная ангиопластика со стентированием симптомзависимой артерии выполнялась при диагностировании гемодинамически значимого стеноза более 65 % по методике прямого стентирования.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование на 30-й день инфаркта миокарда

Показатель	Группа ПИКС + ХСН ФК II и более по NYHA (n = 86)	Группа ПИКС без ХСН или менее II ФК по NYHA (n = 100)
Мужчины/женщины, n (%)	37 (43) / 49 (57)	50 (50) / 50 (50)
Средний возраст, лет, Me (Q25%; Q75%)	64,3 (48,9; 70,1)	62,6 (48,2; 72,2)
Предшествующий анамнез ИБС (стенокардия напряжения ФК II-III, 2 ИМ, ЧКВ, АКШ), n (%)	70 (81,4)	30 (30) *
Однососудистое поражение по КГ, n (%)	44 (51,2)	56 (56)
Многососудистое поражение по КГ, n (%)	42 (48,8)	44 (44)
Артериальная гипертензия, n (%)	60 (69,7)	66 (66)
Сахарный диабет II типа, n (%)	20 (23,2)	25 (25)
Курение, n (%)	40 (46,5)	50 (50)
ФВ ЛЖ менее 40 %, n (%)	15 (17,4)	3 (3) *
Дислипидемия, n (%)	72 (83,7)	80 (80)
ИМТ, M+SD	29,2 ± 3,6	27,7 ± 2,5
ФП, n (%)	49 (57)	20* (20)
ЧСС более 90/мин (в момент индексного события), n (%)	33 (38,3)	27* (27)
Гипотония при поступлении менее 100 мм рт. ст., n (%)	11 (12,7)	10 (10)
Killip ≥ II, n (%)	86 (100)	10* (10)
Q-позитивный/Q-негативный перенесенный ИМ, n (%)	69 (80,2) / 17 (19,8)	95 (95) / 5 (5) *
Примечание: * – p < 0,05, расчет с помощью критерия χ^2		

Медикаментозная терапия приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Медикаментозная терапия изучаемых больных, инициированная на госпитальном этапе и продолженная после выписки, n (%)

Группы препаратов	Основная группа (n = 86)	Группа сравнения (n = 100)
β-адреноблокаторы	81 (94,1)	86 (86)
Ингибиторы АПФ/Сартаны/АРНИ	86 (100)	82 (82)
Статины	100 (100)	100 (100)
Эзетимиб	10 (11,6)	10 (10)
Ингибиторы PCSK 9	1 (1)	—
Аспирин	86 (100)	100 (100)
Тиенопиридины	86 (100)	100 (100)
Ингибиторы SGLT2 (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа)	20 (23,2)	3 (3)
Антикоагулянты (ПОАК/варфарин)	49 (56,9)	20 (20)
Спиронолактон/Эплеренон	79 (91,8)	30 (30)
Торасемид	35 (40,6)	3 (3)

2.2 Молекулярно-генетические методы исследования

Подготовка препаратов ДНК. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [13, 27]. К 1 объему образца крови добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. После центрифугирования при 2500 g 15 мин осадки трехкратно промывали буфером А и ресуспендировали в 1 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, 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 M 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 деионизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование полиморфизмов rs5186 гена AGTR1 и rs5068 гена NPPA. 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 ОНП с хронической сердечной недостаточностью.

2.3 Статистические методы обработки материала

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. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ОКС

с повышенными показателями кардиоспецифических маркеров и группе сравнения, где кардиоспецифические маркеры были в пределах нормы, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Сравнение уровня количественных показателей у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова – Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью t-теста для двух независимых выборок. В случае если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения, сравнение уровня этого признака у носителей разных генотипов проводилось с помощью теста Крускала – Уоллиса, достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью теста Манна – Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация ОНП с факторами риска, относящимися к категориальным переменным, проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Риск исхода заболевания/наличия фактора риска по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

При разработке математических моделей прогнозирования риска развития постинфарктной ХСН использовались методы корреляционного, факторного и регрессионного анализа. Первые две группы методов применялись для определения значимых независимых переменных (признаков), которые хорошо коррелируют с вероятностью наступления неблагоприятного исхода, но слабо коррелируют между собой (для исключения мультиколлинеарности модели). Методы регрессионного анализа использовались для выбора структуры регрессионной модели и оценивания ее коэффициентов. Для проверки

адекватности построенной модели использовались два коэффициента, которые имеют простую интерпретацию:

- коэффициент чувствительности;
- коэффициент специфичности;
- коэффициент точности.

Для определения минимального объема выборки использовалась формула (1) [39], которая при оценивании вероятности случайного события имеет вид:

$$\text{Ш}_A = \frac{P(A)}{1 - P(A)} \quad (1)$$

где P – ожидаемое значение вероятности случайного события;

Ш – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Приведенная выше формула включает неизвестную вероятность – вероятность неблагоприятного исхода. Обратимся к данным пилотного исследования [Ложкина Н. Г., 2015], в котором число годовых неблагоприятных исходов равно 51, число благоприятных исходов – 71 (касаемо больных острым коронарным синдромом). Тогда относительная частота неблагоприятного исхода

равна $\frac{51}{122} = 0.418$. Поэтому в качестве ожидаемой вероятности неблагоприятного исхода можно принять величину $p = 0,4$. Задав в качестве доверительного интервала для вероятности p интервал $(0,3; 0,5)$ с шириной $0,2$ и подставив эти значения в формулу (1), получаем:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{0.4(1-0.4)}{0.2^2} = 92$$

Таким образом, минимальный объем выборки равен 92 наблюдениям, поэтому 186 наблюдений достаточно для оценки риска ХСН, развившейся после ИМ.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические и функциональные предикторы острой и хронической сердечной недостаточности у больных после инфаркта миокарда

Настоящее исследование является сравнительным проспективным с ретроспективной частью нерандомизированным методом параллельных групп, в котором участвовали пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, отобранные из регистра острого коронарного синдрома ГКБ № 1, имевшие признаки сердечной недостаточности при поступлении и при выписке после ИМ (основная группа) и не имевшие СН при выписке (группа сравнения). Пациенты были приглашены в ГКБ № 1 после 30-го дня от начала ИМ.

Анализируя группы пациентов, включенных в исследование, можно отметить, что в основную группу больных вошли 37 мужчин (43 %) и 43 женщины (57 %), в группу сравнения – 50 мужчин (50 %) и 50 женщин (50 %). Средний возраст был сопоставим 64,3 и 62,6 соответственно. Изучаемые подгруппы различались между собой существенно по показателям: наличие предшествующего анамнеза ИБС (стенокардия напряжения ФК 2–3, 2 ИМ, ЧКВ, АКШ) у 81 % больных основной группы и 30 % группы сравнения; ФВ ЛЖ менее 40 % – 17,4 % и 3 % соответственно, наличие любой формы ФП – 57 % и 20 % соответственно, тахикардия любого типа – 38,3 % и 27 %, а также Killip \geq II. Соотношение Q и без-Q инфарктов миокарда несколько отличалось в подгруппах: 80,2/19,8 % в основной и 95/5 % в группе сравнения. Число случаев одно- и многососудистого поражения коронарных артерий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, курения, дислипидемии, значения индекса массы тела в обеих группах было сопоставимо.

Поскольку анализ острого периода ИМ является ретроспективным (включались выжившие к 30 дню), конечные точки острого периода были

представлены следующими: жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма в 10 (11,6 %) случаях основной группы и 5 (5 %) – группы сравнения, в отношении синоатриальных и атриовентрикулярных блокад 5 (5,8 %) и 4 (4 %), кровотечение из ЖКК 2 (2,3 %) и 1 (1 %), аневризма с тромбом левого желудочка 6 (6,9 %) и 2 (2 %).

Далее в исследовании показано, что при поступлении в стационар с ИМ у всех пациентов основной группы были явления острой сердечной недостаточности в виде Killip II и Killip III. Проведен сравнительный анализ клинических параметров этих пациентов в момент индексного события. Показано, что пациенты с Killip III имели более высокие значения ЧСС и количество баллов по GRACE ($p < 0,05$), и наоборот, более низкие цифры САД в сравнении с пациентами Killip II, а величина ИМТ была сопоставима в этих подгруппах Killip II и более кл ($p > 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 – Клинические показатели пациентов с ИМ и ХСН более 2кл NYHA, включенных в исследование, M+SD

Показатель	Killip II (n = 56)	Killip III (n = 30)
Возраст, лет	59,3 ± 2,5	70,5 ± 4,3
САД, мм рт. ст.	139,6 ± 2,5	135,5 ± 6,5
ЧСС, ударов в минуту	82,1 ± 1,5	93,1 ± 10,7
ИМТ, кг/м ²	29,1 ± 0,5	29,8 ± 1,3
Шкала GRACE, баллы	165,31 ± 12,03	212,6 ± 16,5

При анализе эхокардиографических данных острого периода ИМ у больных, включенных в исследование, выявлено ряд корреляций. Достоверные различия ($p < 0,05$) выявлены между пациентами с Killip II и Killip III по следующим показателям: ЛП 41,6 ± 0,43 и 45,1 ± 2,3; КСР ЛЖ 41,3 ± 0,5 и 44,5 ± 1,5 (мм); КДР ЛЖ 53,4 ± 0,4 и 55,9 ± 1,6 (мм); КСО 72,3 ± 1,9 и 90,5 ± 7,6 (мл); КДО 139,3 ± 1,9 и 160,5 ± 10,5 (мл); ФВ 45,3 ± 6,5 и 35,2 ± 2,1 (%); давление ЛА 31,2 ± 0,7 и 39,4 ± 4,0 (мм рт. ст.); Е/А 0,9 ± 0,05 и 1,2 ± 0,2; ПП 33,5 ± 0,2 и 34,2 ± 0,3 (мм);

ПЖ $29,5 \pm 0,5$ и $31,2 \pm 1,2$ (мм); ТК V max $240,1 \pm 7,3$ и $269,0 \pm 14,5$ (см/с) соответственно. По другим показателям ЭхоКГ различий не было.

Недостовверные различия ($p > 0,05$) получены по показателям УО, мл $63,5 \pm 1,5$ и $69,4 \pm 5,2$, Е см/с $51,3 \pm 2,1$ $54,2 \pm 5,3$, А см/с ($58,9 \pm 2,1$) и ($54,1 \pm 5,5$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты, имеющие признаки ХСН \geq II кл по NYHA к 30-му дню ИМ, когда они считаются вошедшими в категорию хронической ИБС, или хронических коронарных синдромов (ХКС), в момент индексного события страдали острой сердечной недостаточностью по Killip II и III. Это означает, что в генезе ХСН этих пациентов сыграл существенную роль переход раннего постинфарктного моделирования в поздний процесс. А в группе сравнения, наоборот, в остром периоде острая сердечная недостаточность (ОСН) в виде Killip II проявилась только в 10 случаях, что показывает, что не всякое острое постинфарктное ремоделирование переходит в хроническое, оптимальное хирургическое и медикаментозное лечение способствует восстановлению функции миокарда и нормальной его геометрии. Поскольку всем пациентам было проведено первичное ЧКВ при поступлении, этот фактор не оказывал влияния на тяжесть ОСН и ХСН. Результаты согласуются с таковыми российских и зарубежных исследователей [7, 9]. ЭхоКГ-данные показывают, что сниженная сократительная способность левого желудочка в сочетании с перегрузкой предсердий и повышенным давлением в легочной артерии, а также увеличение соотношения Е/А более выражено у больных с тяжелой ОСН в виде Killip III. Сходные результаты получены в рандомизированных и нерандомизированных клинических исследованиях [9, 10, 11].

Затем проведена оценка влияния различных факторов на развитие постинфарктной ХСН, диагностированной на 30-й день методом отношения шансов (ОШ). 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 (ФП) ОШ 6,831, ДИ (1,905–24,491). Другие показатели, такие как курение, ИМТ, сахарный диабет

2 типа, дислипидемия, тахикардия, гипотония и многие другие значимо не влияли на развитие ХСН [12, 13]. Поскольку всем пациентам оказана помощь в соответствии с «золотым стандартом» лечения ИМ – первичная ангиопластика со стентированием в первые 2 часа от начала симптомов при наличии элевации ST на ЭКГ, а при ее отсутствии – пациенты велись в соответствии с протоколом ведения ОКСбп ST, а значит были подвергнуты ЧКВ со стентированием в течение 1–3 суток, данный фактор не проявил себя в отношении формирования постинфарктной ХСН.

У больных обеих групп оценивались показатели липидного обмена (триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, общий холестерин) на 30-й день ИМ и через год, достоверных различий по средним значениям не выявлено. Для демонстрации распределения уровней показателей липидного обмена были построены гистограммы; на следующих рисунках 2 и 3 приведены гистограммы распределения значений триглицеридов и ХС ЛПВП. На них видно, что большее число наблюдений попадает в более высокие значения ТГ и ХС ЛПВП в группе сравнения, но средние значения, как уже говорилось, не отличаются по исследуемым подгруппам.

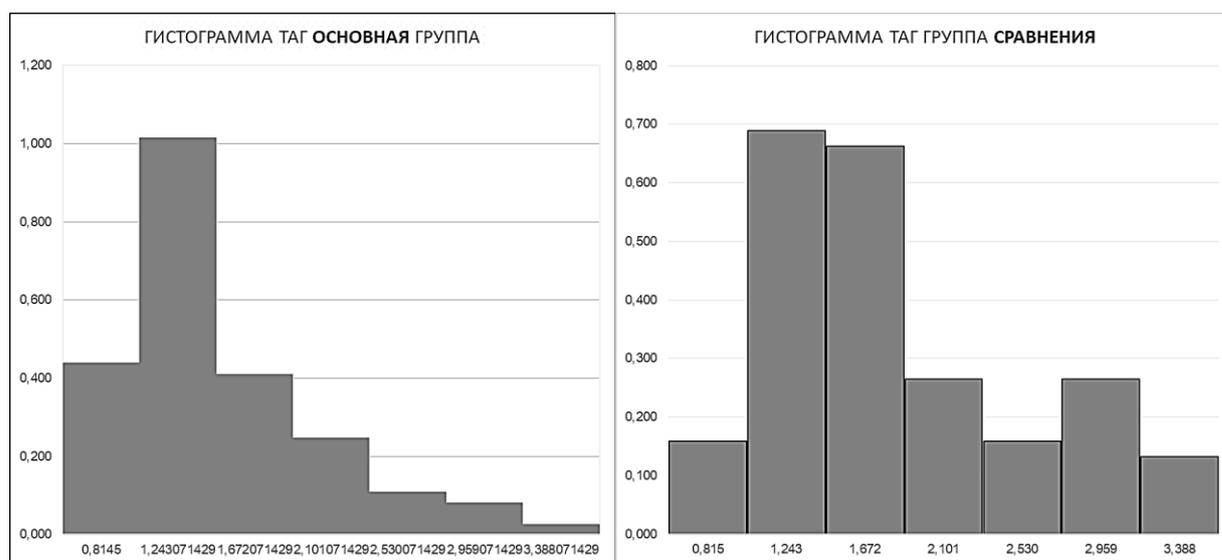


Рисунок 2 – Распределение показателей триглицеридов в исследуемых группах

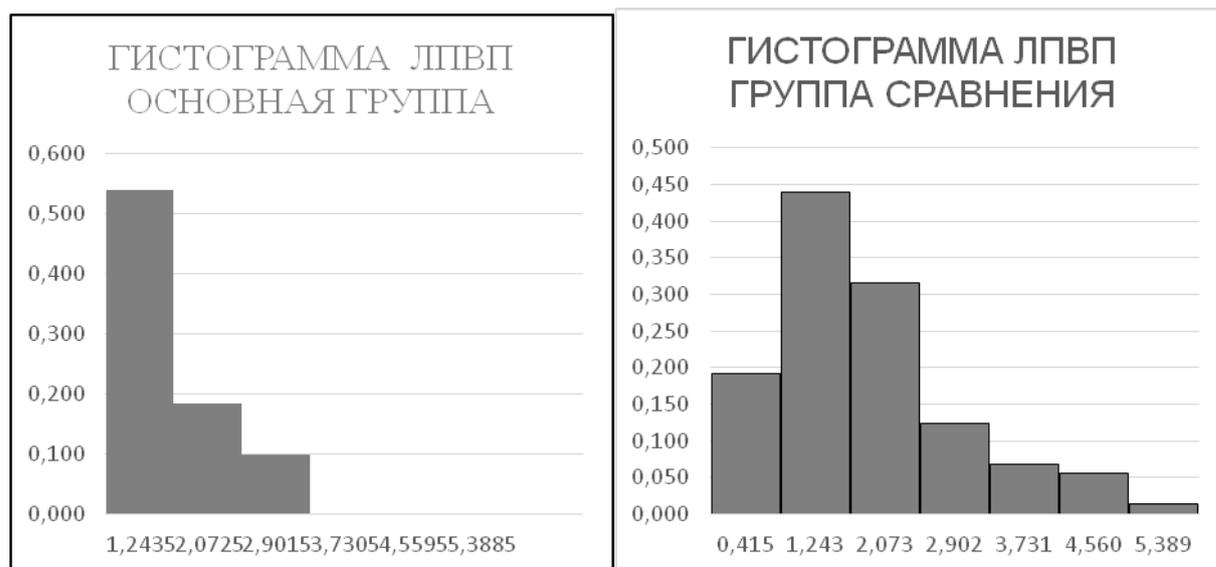


Рисунок 3 – Распределение показателей липопротеидов высокой плотности в исследуемых группах

У обследованных пациентов определены фенотипы сердечной недостаточности по величине ФВ ЛЖ на 30-й день ИМ в основной группе: 15 (17,4 %) пациентов относились к подтипу со сниженной ФВ ЛЖ, 49 (56,9 %) – со слегка сниженной ФВ ЛЖ и 22 (25,7 %) с сохраненной ФВ ЛЖ. В группе сравнения эти показатели составили 3 (3 %), 50 (50 %) и 47 (47 %) соответственно. Через год произошла трансформация данных фенотипов СН следующим образом: в основной группе: 12 (13,9 %) пациентов относились к подтипу со сниженной ФВ ЛЖ, 52 (60,4 %) – со слегка сниженной ФВ ЛЖ и 22 (25,7 %) с сохраненной ФВ ЛЖ. В группе сравнения эти показатели составили 0 (0 %), 53 (53 %) и 47 (47 %) соответственно. Таким образом, в обеих изучаемых подгруппах больных отмечен переход из подтипа со сниженной ФВ ЛЖ к подтипу с сохраненной ФВ ЛЖ. При анализе возможных причин можно отметить применение в течение года валсартан/сакубитрила у больных из основной группы. В группе сравнения статистически значимого влияния каких-либо факторов не отмечено; однако эти трое больных были моложе чем в среднем по группе, не имели сопутствующей патологии.

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 ЧТКА 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 % – 19,139 (3,935–93,089), ФП – ОШ 7,235 (2,416–21,667).

Таким образом, в настоящем разделе исследования изучены факторы формирования постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Показано, что не все пациенты, имеющие признаки острой сердечной недостаточности по Killip, далее демонстрируют хроническую СН. Восстановление кровотока в ишемизированном миокарде вследствие применения первичной ангиопластики со стентированием, безусловно, наряду с оптимальным медикаментозным лечением сокращает зону первичной ишемии, что снижает риск позднего постинфарктного ремоделирования и формирования ХСН. В связи с этим, помимо механических факторов, таких как увеличение пред- и постнагрузки вследствие неравномерности сокращения поврежденного и неповрежденного миокарда, далее проявляются другие факторы, и прежде всего, сопутствующая патология. Все эти сложные механизмы отразились в том, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с постинфарктной ХСН, оказались ФВ ЛЖ менее 40 %, наличие фибрилляции предсердий и наличие подтвержденной любой формы ИБС в прединфарктном анамнезе.

3.2 Построение регрессионной модели прогнозирования вероятности формирования постинфарктной хронической сердечной недостаточности выше либо равной II функциональному классу по NYHA

Для всесторонней и объективной оценки влияния клинических, инструментальных и лабораторных факторов была построена нелинейная

регрессионная модель. Из 150 изучаемых факторов были отобраны факторы, или переменные, которые имели значимую корреляцию с зависимой переменной (исход-постинфарктная ХСН \geq II ФК по NYHA) и слабую корреляцию этих независимых переменных между собой. Далее приводится подробное описание этапов.

1. Отбор информативных переменных регрессионной модели.

Первоначально приведем (следуя публикациям [1, 2]) несколько понятий регрессионного анализа, которые будут часто использоваться в этом пункте.

Коэффициент парной корреляции (или просто коэффициент корреляции) характеризует степень линейной зависимости между двумя переменными X и Y , и его будем обозначать ρ_{XY} (нижние индексы указывают, между какими переменными вычисляется корреляция). Чем ближе модуль $|\rho_{XY}|$ к 1, тем сильнее линейная зависимость между X и Y . Если $\rho_{XY} = 0$, то X и Y не коррелированы друг с другом.

По выборке ограниченного объема вычисляется выборочный коэффициент корреляции r_{XY} , который является случайной величиной, значение которой может отклоняться от теоретического коэффициента корреляции ρ_{XY} . Говорят, что коэффициент корреляции r_{XY} является значимым, если теоретический коэффициент $\rho_{XY} \neq 0$, то есть, существует связь между переменными X и Y . Для проверки значимости в качестве критерия (2) принимают случайную величину:

$$T_r = \frac{r_{XY} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{XY}^2}} \quad (2)$$

Если выполняется неравенство

$$|T_r| > t(1-\alpha, n-2), \quad (3)$$

где $t(1 - \alpha, n - 2)$ – квантиль распределения Стьюдента с $k = n - 2$ степенями свободы [2], то коэффициент корреляции r_{XY} является значимым и поэтому можно говорить о наличии статистической связи между двумя величинами X и Y.

При построении регрессионных моделей, устанавливающих связь между переменными (факторами) исследуемого процесса, используют понятия зависимой и независимых переменных. Под *независимой переменной* будем подразумевать некоторый фактор, воздействующий на другой наблюдаемый фактор, который будем называть *зависимой переменной*. В данном исследовании зависимой переменной (обозначим Y) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) и выше по NYHA. Примерами независимых переменных являются: пол, возраст, уровень какого-либо биохимического показателя и т. д.

Известно [2], что хорошая (с точки зрения точности анализа и прогнозирования исследуемого процесса) регрессионная модель должна включать независимые переменные, удовлетворяющие двум требованиям:

- значимая корреляция с зависимой переменной;
- слабая корреляция независимых переменных между собой.

Руководствуясь этими требованиями, перейдем к формированию набора независимых переменных нашей регрессионной модели. Первоначально, исходя из сложившихся в медицинской практике воззрений на факторы, потенциально влияющие на развитие ХСН, были отобраны следующие 21 фактор (соответствующие им независимые переменные обозначены как X1, X2, ..., X21):

X1 – возраст пациента в годах,

X2 – пол пациента,

X3 – применение АРНИ при госпитализации с ОИМ,

X4 – фибрилляция предсердий (ФП) любой типа, исключая впервые выявленную ИМ,

X5 – сахарный диабет 2 типа (СД),

X6 – наличие острой сердечной недостаточности по Killip выше либо равной II класса,

X7 – курение сигарет,

X8 – перенесенный ранее ИМ (до индексного ИМ),

X9 – уровень триглицеридов в Ммоль/л перед выпиской,

X10 – уровень общего холестерина (ХС) в Ммоль/л перед выпиской,

X11 – уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в Ммоль/л перед выпиской,

X12 – уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в Ммоль/л перед выпиской,

X13 – уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в Ммоль/л перед выпиской,

X14 – ожирение 2 степени и выше,

X15 – многососудистое поражение коронарных артерий,

X16 – наличие подъема сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении по поводу индексного ИМ,

X17 – наличие депрессии сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении по поводу индексного ИМ в мм,

X18 – уровень креатинина в мкмоль/л при поступлении,

X19 – частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении по поводу индексного ИМ,

X20 – уровень систолического артериального давления (САД) в мм рт. ст. при поступлении,

X21 – сниженная фракция выброса левого желудочка на 7-ые сутки индексного ИМ.

Для установления степени влияния этих переменных на зависимую переменную были в табличном процессоре Excel вычислены соответствующие коэффициенты парной корреляции (из-за большого размера таблица с этими коэффициентами не приводится). При объеме выборки $n = 173$ квантиль распределения Стьюдента $t(1 - 0.05, 173 - 2) = 1.974$ тогда из формулы (3.2)

следует, что коэффициенты корреляции, которые по абсолютной величине больше значения 0,171, являются значимыми. Этому условию удовлетворяют коэффициенты корреляции зависимой переменной со следующими независимыми переменными:

- 1) X3 – применение АРНИ при госпитализации с ОИМ,
- 2) X4 – фибрилляция предсердий (ФП) любой типа, исключая впервые выявленную ИМ,
- 3) X5 – сахарный диабет 2 типа (СД),
- 4) X6 – наличие острой сердечной недостаточности по Killip выше либо равной II класса,
- 5) X8 – перенесенный ранее ИМ (до индексного ИМ),
- 6) X9 – уровень триглицеридов в Ммоль/л перед выпиской,
- 7) X11 – уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в Ммоль/л перед выпиской,
- 8) X16 – наличие депрессии сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении по поводу индексного ИМ в мм,
- 9) X17 – наличие подъема сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении по поводу индексного ИМ,
- 10) X21 – сниженная фракция выброса левого желудочка на 7–ые сутки индексного ИМ.

На рисунке 4 приведен скан таблицы Excel с коэффициентами парной корреляции, из второго столбца которой видно, что коэффициенты корреляции этих независимых переменных с зависимой переменной больше 0,171, то есть они являются значимыми.

	Y	X3	X4	X5	X6	X8	X9	X11	X16	X17	X21
Y	1										
X3	0,23	1									
X4	0,67	0,12	1								
X5	-0,18	0,12	-0,23	1							
X6	0,47	-0,03	0,40	-0,01	1						
X8	-0,21	-0,06	-0,31	0,09	0,20	1					
X9	-0,27	0,05	-0,30	0,31	-0,16	0,07	1				
X11	-0,29	0,00	-0,33	0,13	-0,16	0,08	0,51	1			
X16	-0,38	0,03	-0,26	0,17	-0,10	0,10	0,11	0,10	1		
X17	-0,36	-0,05	-0,33	0,16	-0,06	0,21	0,15	0,17	0,61	1	
X21	-0,48	-0,48	-0,35	0,03	-0,14	0,08	0,06	0,19	0,15	0,19	1

Рисунок 4 – Таблица коэффициентов парной корреляции

Таким образом, первое условие «хорошей» регрессионной модели выполнено. Перейдем к проверке второго условия, а именно: слабой коррелированности независимых переменных между собой. Заметим, что если между какими-либо двумя независимыми переменными коэффициент парной корреляции по модулю больше некоторого порогового значения (например, 0.7), то введение этих двух переменных в модель приводит к появлению так называемой *мультиколлинеарности* регрессионной модели [2], что очень отрицательно сказывается на качестве построенной модели. Однако анализ таблицы рисунка 2 показывает, что среди отобранных независимых переменных отсутствуют пары переменных с коэффициентом корреляции больше 0.7. Максимальный коэффициент –0,48 между переменными X3 и X21. Поэтому все отобранные независимые переменные включаются в регрессионную модель.

2. Построение логистической модели. Так как зависимая переменная Y принимает только два значения (1 – неблагоприятный исход, условное обозначение НИ, 0 – благоприятный исход, условное обозначение БИ), то в качестве математической модели была принята регрессионная логистическая модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода.

В общем виде эта модель определяется выражением (4) :

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \quad (4)$$

где $z(X) = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j \cdot X_j$, β_j – неизвестные коэффициенты регрессионной модели, X_j – независимые переменные (факторы) модели (их количество равно k).

Видно, что значения $p(X)$ может меняться от 0 ($z(X) = -\infty$) до 1 ($z(X) = +\infty$) и поэтому значения $p(X)$ интерпретируется как вероятность неблагоприятного исхода.

Для прогнозирования значений переменной Y (0 или 1) используется следующее правило (5):

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{если } p(x) \leq C_p; \\ 1, & \text{если } p(x) > C_p, \end{cases} \quad (5)$$

где C_p – величина порога ($0 < C_p < 1$). Очевидно, что от выбора пороговой величины C_p зависят точностные характеристики регрессионной модели. Выбор этой величины будет рассмотрен позже.

Для определенных выше переменных логистическая модель (6) имеет вид:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-[\beta_0 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_8 X_8 + \beta_9 X_9 + \beta_{11} X_{11} + \beta_{16} X_{16} + \beta_{17} X_{17} + \beta_{21} X_{21}]}} \quad (6)$$

Так как коэффициенты β_j неизвестны, то для них вычисляются соответствующие оценки b_j и выборочное (экспериментальное) уравнение логистической регрессии (7) принимает вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[b_0 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5 + b_6 X_6 + b_8 X_8 + b_9 X_9 + b_{11} X_{11} + b_{16} X_{16} + b_{17} X_{17} + b_{21} X_{21}]}} \quad (7)$$

где $\hat{p}(X)$ – оценка вероятности неблагоприятного исхода.

Обычно для вычисления оценок b_j используется метод наименьших квадратов [4]. К сожалению, табличный процессор Excel не содержит встроенной функции, позволяющей непосредственно вычислить оценки b_j , а также оценить точностные характеристики вычисленных оценок. Поэтому нахождение этих оценок осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS (версия 22), где такая возможность существует.

Заметим, что для проверки адекватности логистической модели (3.5) используют три характеристики [39]:

- коэффициент чувствительности $K_{чув}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода;
- коэффициент специфичности $K_{спец}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования благоприятного исхода;
- коэффициент точности $K_{точ}$ – оценка вероятности правильного прогнозирования неблагоприятного исхода и правильного прогнозирования благоприятного исхода.

Для вычисления этих коэффициентов будем использовать следующую четырёхпольную таблицу (таблица 4).

Таблица 4 – Четырёхпольная таблица оценки результатов прогнозирования

Исходы	Результат прогнозирования		Итого
	благоприятный исход БИ (0)	неблагоприятный исход НИ (1)	
БИ (0)	a – число больных с БИ и результат прогнозирования БИ	b – число больных с БИ и результат прогнозирования НИ	a + b – общее число больных с БИ
НИ (1)	c – число больных с НИ и результат прогнозирования БИ	d – число больных с НИ и результат прогнозирования НИ	c + d – общее число больных с НИ

Тогда коэффициенты чувствительности и специфичности вычисляются следующим образом:

$$K_{чув} = \frac{d}{c + d}, \quad (8)$$

$$K_{спец} = \frac{a}{a + b} \quad (9)$$

$$K_{точ} = \frac{a+d}{a+b+c+d} \quad (10)$$

Очевидно, что значения величин a , b , c , d , а, следовательно, и величина коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ зависят от пороговой величины C_p , входящей в условие (2). Как выбрать эту пороговую величину? С одной стороны, при заниженных значениях C_p получаем *высокочувствительное прогнозирование* НИ или *гиперпрогнозирование* с небольшой вероятностью (риском) пропустить НИ, но это может привести к необоснованному лечению с использованием дорогих препаратов и возможно к серьезным побочным эффектам. С другой стороны, при завышенных значениях C_p получаем *высокоспецифичное прогнозирование*, но возрастает риск пропустить НИ со всеми вытекающими последствиями. Поэтому выбор пороговой величины C_p при прогнозировании с использованием логистической модели приобретает большое значение. В литературе [39] рекомендуется выбирать величину C_p из условия максимума величины $K_{точ}$. Для такого выбора необходимо вычислить значения $K_{точ}$ при разных значениях пороговой величины C_p . Для этого были выполнены следующие вычисления.

С использованием модуля РЕГРЕССИЯ пакета SPSS по пространственной выборке 186 пациентов строилось уравнение регрессии (3), а затем, изменяя значения порога C_p , вычислялся коэффициент $K_{точ}(C_p)$ (как функция порога C_p), а затем находилось значение \hat{C}_p , при котором функция $K_{точ}(C_p)$ принимала максимальное значение. На рисунке 3 показаны значения функции $K_{точ}(C_p)$. Графически можно определить, что при $\hat{C}_p = 0,4$ коэффициент точности принимает максимальное значение. Заметим, что точность такого графического вычисления \hat{C}_p вполне достаточна для практических построений логистических моделей.

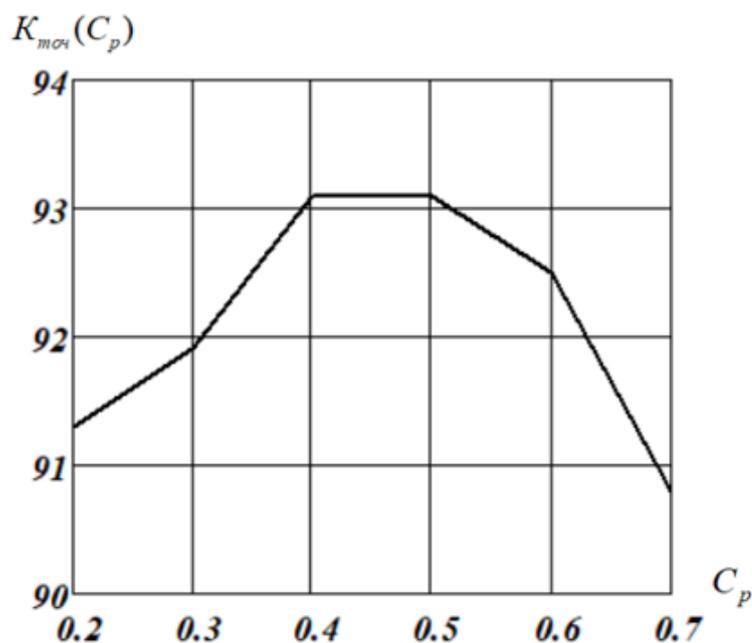


Рисунок 5 – График значений коэффициента точности

Перейдем к вычислению коэффициентов b_j в уравнении (3.5) логистической регрессии. Для этого обратимся к модулю РЕГРЕССИЯ статистического пакета SPSS. Для вычисления коэффициентов задавался метод *вперед LR*, когда при построении регрессии поочередно вводятся наиболее информативные независимые переменные (факторы) до тех пор, пока принятые критерии качества уравнения регрессии увеличиваются. На рисунке 6 приведена таблица, в которой находятся значения трех коэффициентов $K_{чув}$, $K_{спец}$, $K_{точ}$ качества регрессии на каждом шаге построения регрессии.

Наблюденные		Предсказанные			
		VAR00001		Процент правильных	
		,00	1,00		
Шаг 1	VAR00001	,00	88	0	100,0
		1,00	33	52	61,2
	Общая процентная доля				80,9
Шаг 2	VAR00001	,00	88	0	100,0
		1,00	30	55	64,7
	Общая процентная доля				82,7
Шаг 3	VAR00001	,00	77	11	87,5
		1,00	5	80	94,1
	Общая процентная доля				90,8
Шаг 4	VAR00001	,00	81	7	92,0
		1,00	7	78	91,8
	Общая процентная доля				91,9
Шаг 5	VAR00001	,00	82	6	93,2
		1,00	6	79	92,9
	Общая процентная доля				93,1

а. Значение отсечения - ,400

Рисунок 6 – Конечный этап построения математической модели методом Вальда вперед (5-й шаг)

На рисунке 7 приведена таблица вычисленных на шаге 5 коэффициентов и их значимость (так называемые Р-величины). Если значимость меньше 0,05, то это означает что с вероятностью ошибки первого рода, равной 0,05, этот вычисленный коэффициент является значимым, и он может присутствовать в построенном уравнении регрессии.

		В	Знач.
Шаг 5 ^е	VAR00003	38,299	,000
	VAR00005	21,530	,033
	VAR00007	-1,314	,042
	VAR00009	-20,080	,022
	VAR00011	-,356	,000
	Константа	18,037	,047

а. Переменные, введенные на шаге 1: VAR00003.
 б. Переменные, введенные на шаге 2: VAR00005.
 с. Переменные, введенные на шаге 3: VAR00011.
 д. Переменные, введенные на шаге 4: VAR00009.
 е. Переменные, введенные на шаге 5: VAR00007.

Рисунок 7 – Таблица вычисленных на шаге 5 коэффициентов и их значимость

Таким образом, в уравнение логистической регрессии вошли 5 независимых переменных: X4 – фибрилляция предсердий (ФП) любой типа, исключая впервые выявленную при ИМ, X6 – наличие острой сердечной недостаточности по Killip выше II класса в момент индексного ИМ, X9 – уровень триглицеридов в Ммоль/л перед выпиской, X16 – наличие элевации сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении по поводу индексного ИМ, X21 – сниженная фракция выброса левого желудочка на 7–ые сутки индексного ИМ, а само уравнение (11) приняло вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[18.037 + 38.299X_4 + 21.350X_6 - 1.314X_9 - 20.080X_{16} - 0.356X_{21}]}} \quad (11)$$

Полученное уравнение позволяет предсказывать развитие ХСН \geq II ФК по NYHA у больных, перенесших ИМ. Для удобства уравнение представлено на языке программирования С. Для определения риска указанного осложнения ИМ необходимо ввести значения показателей в поле среды программы: при наличии у больного фибрилляции предсердий (кроме впервые выявленной при ИМ) ввести

значение X4 как 1, при отсутствии ФП – 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, 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».

Далее прогнозные значения были проверены с фактическими исходами, результаты представлены в диаграмме на рисунке 8.

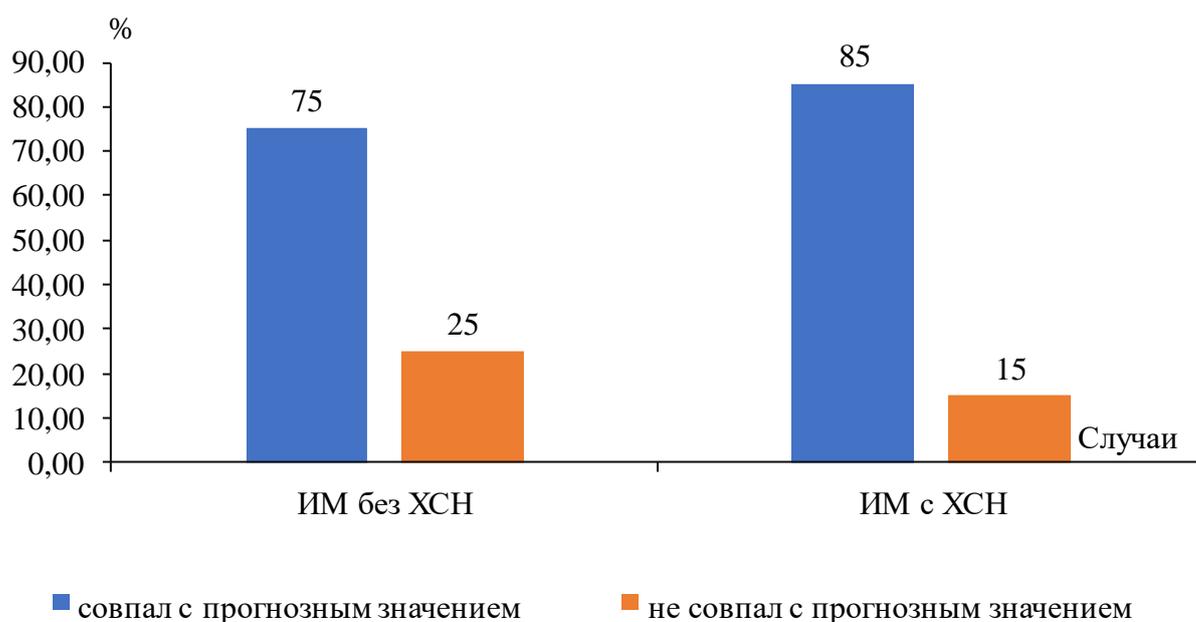


Рисунок 8 – Сопоставление прогнозных и фактических исходов по развитию хронической сердечной недостаточности \geq II ФК по NYHA

Предложенный подход прост в исполнении, обладает высокой точностью прогнозирования, позволяет учитывать простые показатели, определяемые в реальной клинической практике согласно федеральному стандарту лечения.

3.3 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.

rs5186 гена AGTR1. Частоты генотипов полиморфизма rs5186 гена AGTR1 находятся в равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,0036$).

По частотам генотипов и аллелей rs5186 гена AGTR1 не получено статистически значимых различий между группой с ХСН и контролем ни в целом, ни при разделении по полу (таблица 5). При разделении на возрастные подгруппы также не обнаружено значимых различий. Имеется только тенденция к накоплению генотипов с аллелем С (АС и СС) в контрольной группе у мужчин по сравнению с ХСН (СС 8,2 % vs 2,9 %; АС 42,9 % vs 32,4 %).

rs5068 гена NPPA. Частоты генотипов полиморфизма rs5068 гена NPPA находятся в равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,042$).

По частотам генотипов rs5068 гена NPPA 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; $p = 0,028$).

Таблица 5 – Частоты генотипов полиморфизма rs5186 гена AGTR1 в исследуемых группах

Генотип	ПИКС + ХСН		ПИКС без ХСН	
	n	%	n	%
AA	48	56,5	51	51,0
AC	32	37,6	41	41,0
CC	5	5,9	8	8,0
Уровень значимости (p)	0,711			
Мужчины				
AA	22	64,7	24	49,0
AC	11	32,4	21	42,9
CC	1	2,9	4	8,2
Уровень значимости (p)	0,304			
Женщины				
AA	26	51,0	27	52,9
AC	21	41,2	20	39,2
CC	4	7,8	4	7,8
Уровень значимости (p)	0,979			

Таблица 6 – Частоты генотипов полиморфизма rs5068 гена NPPA 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			

Таким образом, в работе выявлено, что генетическим маркером повышенного риска хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде является генотип с аллелем G rs5068 гена NPPA. Ассоциация rs5186 гена

рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 с риском ХСН в постинфарктном периоде не подтверждена.

3.4 Возможности персонализированного подхода к терапии постинфарктного синдрома хронической сердечной недостаточности

В работе проведен субанализ годовых исходов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих признаки ХСН \geq II 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: β -блокаторы, торасемид, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Подробная характеристика анализируемых групп пациентов приведена в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, больные обеих подгрупп сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующей патологии, функциональному классу ХСН, скорости клубочковой фильтрации, уровню систолического артериального давления перед первой дозой препарата, уровню калия сыворотки и ЧСС. Инициация сакубитрила/валсартана происходила в период госпитализации с ИМ, а ингибитора АПФ эналаприла с первых дней ИМ.

Через год проведено сравнение конечных точек в наблюдаемых подгруппах (таблица 8).

Таблица 7 – Характеристика пациентов с постинфарктным синдромом хронической сердечной недостаточности, включенных в субанализ

Показатели	Подгруппа АРНИ, n = 11	Подгруппа эналаприла, n = 13
Возраст, лет, Ме (Q25%; Q75%)	67,1 (43; 80)	67,0 (48; 80)
АГ, n (%)	11 (100)	13 (100)
СД, n (%)	4 (36,4)	5 (38,5)
ФП, n (%)	7 (63,6)	9 (69,2)
ФВ ЛЖ на 30-й день после ИМ, Ме (Q25%; Q75%)	37,5 (35,1; 42,4)	37,5 (34,1; 40,7)
ФВ ЛЖ через год после ИМ, Ме (Q25%; Q75%)	45,09 (37,3; 49)	40,5 (35,1; 48)
АД сист., Ме (Q25%; Q75%)	112,5 (105; 124)	113,1 (104; 125)
ЧСС, Ме (Q25%; Q75%)	81,2 (77; 96)	78,6 (71; 94)
НУНА III, n (%)	11 (100)	13 (100)
СКФ мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25%; Q75%)	63,5 (56,5; 77,2)	64,3 (55,9; 78,6)
Уровень К сыворотки, ммоль/л, Ме (Q25%; Q75%)	4,3 (3,8; 4,6)	4,4 (3,8; 4,7)
В-блокатор, n (%)	10 (90,9)	12 (92,3)
АМКР, n (%)	11 (100)	13 (100)
Торасемид, n (%)	10 (90,9)	13 (100)

Таблица 8 – Конечные точки годового периода

Конечные точки	Подгруппа АРНИ, n = 11	Подгруппа эналаприла, n = 13
Госпитализации вследствие декомпенсации ХСН	3	7
Коронарные реваскуляризации	4	6
Инсульт	1	2
Сердечно-сосудистая смерть	1	6

За период наблюдения всего 10 человек повторно госпитализировались вследствие декомпенсации ХСН, у 10 была внеплановая коронарная реваскуляризация, у 3 – ишемический инсульт, произошло 7 смертей. Ввиду малого количества наблюдений достоверно оценить различия между группами не представляется возможным, хотя по такому самому важному показателю, как сердечно-сосудистая смерть, разница очевидна – 1 случай в группе АРНИ, 6 – в группе эналаприла. Случаев гиперкалиемии, ангионевротического отека в данном исследовании не было зарегистрировано.

Таким образом, инициация валсартана/сакубитрила на 30-й день ОИМ у больных с признаками ХСН \geq II ФК (NYHA) позволяет снизить вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение последующего года наблюдения.

Далее аналогичным образом, как описано в разделе 3.2, было построено уравнение логистической регрессии, которое позволило учесть применение АРНИ с 30-го дня после ИМ. Для иллюстрации ряда шагов этого процесса приводятся ниже скриншоты из SPSS, демонстрирующие коэффициенты парной корреляции переменных (рисунок 9), а также соответствие обозначений исходных переменных и обозначений переменных в пакете SPSS (рисунок 10).

N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
	Y	Xx3	Xx4	Xx5	Xx6	Xx8	Xx9	Xx11	Xx16	Xx17	Xx21
Y	1										
Xx3	0,232	1,000									
Xx4	0,667	0,119	1								
Xx5	-0,175	0,115	-0,234	1,000							
Xx6	0,474	-0,032	0,397	-0,014	1						
Xx8	-0,209	-0,059	-0,313	0,094	0,203	1,000					
Xx9	-0,267	0,047	-0,302	0,309	-0,162	0,070	1				
Xx11	-0,290	-0,003	-0,328	0,125	-0,155	0,077	0,5112	1,0000			
Xx16	-0,378	0,032	-0,258	0,170	-0,103	0,103	0,1110	0,0989	1		
Xx17	-0,357	-0,050	-0,334	0,161	-0,057	0,209	0,1498	0,1683	0,605	1	
Xx21	-0,482	-0,483	-0,353	0,025	-0,137	0,077	0,0568	0,1919	0,154	0,193	1

Рисунок 9 – Таблица коэффициентов парной корреляции

	VAR00001	VAR00002	VAR00003	VAR00004	VAR00005	VAR00006	VAR00007	VAR00008	VAR00009	VAR00010	VAR00011
1	1,00	1,00	,00	1,00	1,00	1,00	2,66	2,99	1,00	1,00	36,00
2	1,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	3,40	2,07	1,00	1,00	47,00
3	1,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	1,76	2,75	1,00	1,00	53,00
4	1,00	,00	1,00	,00	1,00	1,00	,75	,79	1,00	,00	40,00
5	1,00	1,00	,00	,00	1,00	1,00	,90	1,31	1,00	1,00	45,00
6	1,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	1,08	,24	1,00	1,00	38,00
7	1,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	1,49	2,06	1,00	,00	47,00
8	1,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	2,41	2,78	1,00	1,00	46,00
9	1,00	,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,69	1,41	1,00	1,00	47,00
10	1,00	,00	,00	,00	1,00	1,00	1,66	1,66	1,00	1,00	47,00

	Y	XX3	XX4	XX5	XX6	XX8	XX9	XX11	XX16	XX17	XX21
Исходы	АРНИ	ФП	СД2типа да1нет0	KILLIP	ОИМ1 НСО	ТАГ	ЛПВП	СТ	подъем СТ	ФВЛЖ	
Y	Xx3	Xx4	Xx5	Xx6	Xx8	Xx9	Xx11	Xx16	Xx17	Xx21	
1	1,0	0,0	1	1	1	2,66	2,99	1	1	36	
1	0	0,0	0	1	1	3,40	2,07	1	1	47	

Рисунок 10 – Соответствие обозначений исходных переменных и обозначений переменных в пакете SPSS

Для вычисления в пакете SPSS коэффициентов использовался метод, называемый «метод Вальда назад» и некоторые результаты вычислений показаны на следующих рисунках (рисунок 11):

Шаг 4	VAR00001	,00	83	5	94,3
		1,00	7	78	91,8
	Общая процентная доля				93,1

Рисунок 11 – Вычисления в пакете SPSS коэффициентов переменных методом «Вальда назад»

В крайнем правом столбце приведены коэффициент чувствительности – 94,3 %; коэффициент специфичности – 91,8 %; коэффициент точности – 93,1 %.

Вычисленные коэффициенты (второй столбец) и их Р-величины (третий столбец) (рисунок 12).

Шаг 4 ^a	VAR00002	14,542	,047
	VAR00003	48,907	,029
	VAR00005	32,339	,014
	VAR00007	-1,206	,021
	VAR00009	-19,873	,048
	VAR00010	-17,526	,019
	VAR00011	-,309	,001
	Константа	21,897	,018

Рисунок 12 – Вычисления в пакете SPSS коэффициентов переменных методом «Вальда назад» (шаг 4)

Анализ Р-величин показывает, что все коэффициенты являются значимыми, т. е. должны входить в уравнение логистической регрессии.

Для удобства записи построенной модели и ее использования для решения задач прогнозирования, введем новые обозначения переменных в уравнении логистической регрессии. Связь этих новых обозначений с введенными ранее обозначениями показана в таблице 9.

Таблица 9 – Уравнение построенной логистической регрессии

Y	VAR00001	Y	Зависимая переменная
Xx3	VAR00002	X1	АРНИ
Xx4	VAR00003	X2	ФП
Xx6	VAR00005	X3	KILLIP
Xx9	VAR00007	X4	ТАГ
Xx16	VAR00009	X5	ST
Xx17	VAR00010	X6	подъем ST
Xx21	VAR00011	X7	ФВЛЖ

Запишем с учетом новых обозначений уравнение (7) построенной логистической регрессии:

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

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 (на 7-ой день болезни) и применение/неприменение валсартана/сакубитрила в период госпитализации. Данная формула оценки риска ХСН недостаточности \geq II ФК по NYHA запрограммирована в Visual Basic for Applications (VBA) для Excel (рисунок 13).

	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	KILLIP	ТАГ	СТ	Подъем СТ	ФВЛЖ
16		0	0	0	3,43	1,0	1	52

Рисунок 13 – Интерфейс калькулятора оценки риска хронической сердечной недостаточности ≥ 2 функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов в Visual Basic for Applications 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.

Таким образом, проведенный субанализ показывает, что применение современных препаратов, таких как АРНИ, способных подавлять сакубитрилом неприлизина-нейтральной эндопептидазы, разрушающей натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедуллин, что, в свою очередь, нивелирует вазоконстрикцию, задержку натрия и патологическое ремоделирование сердца, и подавлять гиперактивированную РААС валсартаном – второй составляющей АРНИ, способствует торможению дезадаптивного ремоделирования миокарда и снижению сердечно-сосудистой смертности. Предложенный способ № 2 оценки риска постинфарктной хронической сердечной недостаточности \geq II ФК по NYHA подчеркивает важность оптимальной медикаментозной терапии, позволяет оценить персонализированно вклад факторов, прост в применении.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертации проведен проспективный нерандомизированный анализ методом параллельных групп 186 случаев перенесенного ИМ (средний возраст 63,5 г.) на протяжении года, при этом в основной группе пациентов (86 человек) на 30-е сутки после ИМ было подтверждено наличие хронической сердечной недостаточности свыше II ФК по NYHA, а в группе сравнения (100 человек) ХСН либо отсутствовала, либо не превышала II ФК по NYHA. Диагноз ИМ и ХСН устанавливался в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями [5, 7, 9]. Обе группы получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина 2/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы SGLT2-рецепторов; также применялись антикоагулянты, сахароснижающие препараты, дезагреганты, статины, диуретики при необходимости.

При анализе подгрупп выявлено, что больные основной подгруппы (ИМ + ХСН более II ФК по NYHA) имели осложнение в виде острой сердечной недостаточности по Killip II и III классов. В подгруппе сравнения, напротив, 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 исследовании с участием 187 803 пациентов с ИМ, госпитализированных в период с 2007 по 2011 гг., показано, что у 12 % пациентов имелись признаки сердечной недостаточности при поступлении, а в течение госпитализации еще у 4 % выявилась СН [148].

В европейском регистре сердечной недостаточности было показано, что у пациентов со сниженной ФВ чаще сопутствовали ХОБЛ, почечная и печеночная недостаточность. ИБС как причина ХСН имела одинаковую распространенность среди пациентов с фенотипом сниженной и сохранной ФВ ЛЖ. Пациенты

с сохранной ФВ ЛЖ имели большую распространенность СД 2 типа, анемии, ХБП, фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ. На отдаленный прогноз пациентов значимо влияло наличие ХБП и СД 2 [109].

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 (ФП) ОШ 6,831, ДИ (1,905–24,491). Другие показатели, такие как курение, ИМТ, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, тахикардия, гипотония и многие другие значимо не влияли на развитие ХСН, это согласуется с другими исследованиями [12, 13].

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 ЧТКА 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).

В процесс позднего постинфарктного ремоделирования включаются помимо механических факторов, таких как увеличение пред- и постнагрузки вследствие неравномерности сокращения поврежденного и неповрежденного миокарда, биохимические факторы или медиаторы [15]. Например, ангиотензин II и альдостерон стимулируют гипертрофию и фиброз сердца, а повышение уровня катехоламинов помогает поддерживать нормальный сердечный выброс перед сократительной дисфункцией инфаркта [15, 16]. Многие другие циркулирующие факторы продуцируются сердечными клетками в ответ на различные типы потенциальных повреждений, например, ишемическое реперфузионное повреждение [18] или механическое напряжение [16]. Это объясняет связь между механическими и биохимическими причинами постинфарктного

ремоделирования. Все эти сложные механизмы формируют конечный результат – клинические проявления ХСН, ее прогрессирование, приводящее к повторным госпитализациям и смерти.

В популяционном когортном исследовании [149], где продолжительность наблюдения составила 7,6 года, уровень смертности среди пациентов, у которых после ИМ развилась ХСН, составил 70 %, в то время как у пациентов, у которых не развилась СН в период ИМ, она составила 28 %. Кроме того, пациенты, у которых ХСН развилась после выписки из стационара после перенесенного ИМ, имели худший прогноз, чем те пациенты, у которых СН развилась во время госпитализации по поводу ИМ, что подчеркивает необходимость учитывать коморбидность пациентов и соблюдение вторичной профилактики.

При разработке способа оценки риска развития ХСН после перенесенного ИМ в качестве факторов, потенциально влияющих на вероятность формирования ХСН II функционального 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 (на 7-ой день болезни). 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 (X_4 , X_6 , X_9 , X_{16} , X_{21}), а само уравнение (7) приняло следующий вид:

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

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 %.

В настоящее время ХСН, осложняющая ИМ, встречается реже, чем в дореперфузионную эру, но она значительно повышает риск смерти. Помимо хирургической тактики, способной снизить риск этого осложнения, необходимо применение современных медикаментов: ингибиторов АПФ, сартанов, АРНИ, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, β -блокаторов, а в ряде случаев ингибиторов SGLT2-рецепторов. Разрабатываются и новые лекарственные подходы ведения этих пациентов [12]. Между тем сохраняются объективные, неустранимые причины и факторы, приводящие к развитию ХСН, такие как возраст, сопутствующая патология. Предлагаемые подходы по рискметрии данного осложнения основаны в основном на данных регистров GRACE, РЕКОРД FASTMI, GUSTO-IV substudy [2, 3, 4, 13, 15, 16]. Однако эти способы основаны на устаревших данных, так как в настоящее время широко внедрена первичная ангиопластика со стентированием не только «повинной» артерии, но и других значимых стенозов в период индексного события, а эти исследования проведены раньше, что не позволяет в полной мере их использовать в настоящих условиях; то же можно сказать и о медикаментозной терапии в этих регистрах. Преимуществами предложенного подхода можно назвать следующие: способ разработан в результате исследования российских пациентов сибирской

популяции, перенесших ИМ и пролеченных инвазивными (первичной ангиопластикой со стентированием) и медикаментозными методами в соответствии с национальными и европейскими стандартами; предложенная формула учитывает пять факторов для оценки риска ХСН после ИМ: наличие фибрилляции предсердий, класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов, подъем сегмента ST электрокардиограммы, сниженная фракция выброса левого желудочка (на 7-ой день болезни). Способ учитывает простые показатели, доступные при рутинном ведении пациентов с ИМ; позволяет длительно вести персонифицированное наблюдение, учитывая ранжированный вклад каждого фактора у конкретного пациента; характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и точностью.

Поскольку включенные пациенты в довольно большом количестве случаев получали валсартан/сакубитрил, назначенный с 30-го дня после ИМ, а это была фактически точка включения в настоящее исследование, была предпринята попытка проанализировать влияние включения этого медикамента на отдаленные исходы. Для этого из основной группы выделено 24 больных: 11 человек основная подгруппа, получавших сакубитрил/валсартан и 13 человек подгруппа сравнения – на эналаприле; остальная терапия была сопоставима. Статистически значимо летальных исходов было больше в подгруппе сравнения (1 и 6 случаев соответственно).

Далее построено уравнение логистической регрессии, которое позволило учесть применение АРНИ с 30-го дня после ИМ; в него вошли 7 независимых переменных: наличие/отсутствие фибрилляции предсердий (ФП), исключая впервые выявленную при ИМ; оценка острой сердечной недостаточности по классификации Killip; показатель концентрации триглицеридов в крови в период госпитализации; наличие элевации или депрессии сегмента ST (указывается конкретно на сколько миллиметров) на электрокардиограмме при поступлении; фракция выброса левого желудочка в период госпитализации (на 7-ой день болезни); применение/неприменение в лечении валсартана/сакубитрила. Данная формула оценки риска ХСН свыше II ФК по NYHA запрограммирована в Visual Basic for Applications (VBA) для Excel.

Эффективность и безопасность АРНИ доказана в исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнительное ARNI с ACEI для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) и PIONEER-HF (сравнение сакубитрила-валсартана и эналаприла по влиянию на NT-proBNP у пациентов, стабилизированных после эпизода острой сердечной недостаточности) [12]. Общим выводом этих исследований явилось то, что применение АРНИ у пациентов с ХСН положительно влияет на снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, причем такая терапия должна начинаться в стационаре и продолжаться амбулаторно длительно, либо начинаться амбулаторно, если пациент не нуждается в госпитализации [15]. Поскольку ОИМ протекает в течение 30 дней, согласно современным клиническим рекомендациям на 30-й день пациент переходит в подгруппу хронических больных ИБС, поэтому синдром ХСН логичнее оценивать с этого дня.

Несмотря на наличие убедительной доказательной базы, применение сакубитрила/валсартана, все же сопряжено с определенными трудностями [18]. В основном это связано с коморбидностью и гипотонией. В данном исследовании начальная доза сакубитрила/валсартана составляла $(59,0 \pm 10,8)$ мг, а поддерживающая доза $(95,0 \pm 18,5)$ мг. В исследовании PARADIGM-HF пациенты принимали (375 ± 71) мг препарата в основном периоде лечения, и положительные эффекты АРНИ проявлялись во всех подгруппах пациентов, включая пожилой возраст, СД, ФП, сниженную скорость клубочковой фильтрации.

В данном субанализе речь идет о пациентах, увеличение дозы АРНИ у которых приводило к гипотонии, в отличие от тщательно отобранных пациентов из PARADIGM-HF, уже адаптированных, в частности, к дозе эналаприла 20 мг/сутки. Получается, что тщательно отобранные пациенты имели более низкий риск развития гипотонии, чего нельзя гарантировать в реальной клинической практике. Ценность данного субанализа определяется также тем, что речь идет о больных ИМ, у которых развитие постинфарктной ХСН значительно ухудшает прогноз. Поскольку данная стратегия раннего назначения современного

медикамента, каковым является АРНИ, позволяет снизить риск летального исхода, требуется более широкое его внедрение, учитывая дополнительно появившиеся наблюдения за пациентами с сохраненной ФВ ЛЖ и умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

Далее проанализированы ассоциации генетических маркеров rs5186 гена AGTR1 и rs5068 гена NPRA с постинфарктной сердечной недостаточностью.

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 (см. таблицу 3). 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 %). Это не согласуется с результатами исследования выполненного в 2013 году на российской популяции (226 пациентов с ИБС и ХСН и 136 человек в контроле), в котором обнаружили, что аллель С и генотип АС полиморфизма А1166С в гене AGTR1 ассоциированы с развитием ХСН, а аллель А и генотип АА проявляют себя как защитные факторы в отношении ХСН [115]. Отсутствие значимых различий между изучаемыми группами в настоящем исследовании может быть обусловлено рядом факторов. Настоящее исследование и исследование 2013 года отличаются подходами к формированию основных групп по возрасту, функциональному классу ХСН, критериями формирования контрольных групп, и, наконец, размерами групп. Отсутствие статистически значимых различий в настоящем исследовании отчасти может быть связано с относительно небольшим размером исследуемых групп. Кроме того, в данном исследовании изучен особый фенотип ХСН – постинфарктный, имеющий свои особенности, по которому не было подобных исследований. В Индии, исходя из данных о формировании на фоне дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) последующей застойной сердечной недостаточности, провели исследование ассоциации rs5186 с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда. Частота генотипов АС и СС была значительно выше у пациентов с ДЛЖ по сравнению с пациентами без этого фенотипа. Дальнейший анализ показал, что rs5186 значительно связан с конечной

диастолой ЛЖ ($p = 0,031$), конечной систолой ($p = 0,038$) и средней ФВ ЛЖ ($p = 0,035$) [150]. В другом исследовании при проспективном наблюдении группы пациентов, находящихся на диализе, показали, что аллель С rs5186 гена AGTR1 был связан с более высокими показателями смертности и серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе и ХСН [54]. Однако в Польше в одном из новейших исследований получили противоположные данные: риск ХСН был значительно ниже у носителей хотя бы одного аллеля С rs5186 гена AGTR1 (генотипы АС или СС) [157]. А согласно результатам мета-анализа, опубликованного в 2015 году, не найдено значимой связи между полиморфизмом А1166С и риском развития ХСН. При анализе подгрупп по этническому признаку также не найдено значимой связи с предрасположенностью к ХСН как в европеоидной, так и в азиатской популяциях [167].

Таким образом, опубликованные данные по ассоциации rs5186 с ХСН весьма противоречивы, что требует дальнейших исследований. Результаты, полученные в настоящем исследовании, не исключают небольшого вклада rs5186 в развитие ХСН у российских пациентов. Но для получения убедительных результатов требуются большие, однородные по фенотипу группы.

По частотам генотипов rs5068 гена NPPA получены статистически значимые различия между группой с ХСН и контролем (см. Таблицу 4). 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; $p = 0,028$). Эти результаты не совпадают с данными полученными в Англии [75] и Италии [103]. В этих исследованиях не обнаружена ассоциация rs5068 с ХСН. Связано это с разным дизайном исследований или с этнической принадлежностью – неясно. Для этого требуются дополнительные исследования. Таким образом, настоящая работа показывает необходимость проведения ассоциативных исследований на каждой популяции, поскольку невозможно предсказать совпадут или нет данные ассоциативного исследования, полученные на одной популяции, с данными

другой популяции. Низкая воспроизводимость результатов таких исследований среди населения мира является серьезной проблемой. Авторы недавнего крупного исследования показали, что воспроизводимость зависит от генетического расстояния между сравниваемыми когортами. Кроме генетического расстояния когорты могут отличаться географическим расстоянием, а также сбором и анализом данных [51]. В ассоциативных исследованиях, как правило, не учитывается влияние эпигенетических факторов, таких как малые информационные РНК, модификация гистонов, метилирование. Например, показано снижение метилирования NPPA в группе пациентов с артериальной гипертензией [57]. Пациенты с ХСН из общей популяции, которые являются носителями минорного аллеля G rs5068, имеют значительно более высокие уровни в крови MR-proANP. Уровни NT-proBNP, как правило, выше у носителей генотипа AG. Уже предложен механизм, который может вызывать повышение уровня циркулирующего NPPA у носителей минорного аллеля rs5068: присутствие аллеля G снижает действие микроРНК miR-425, которая ингибирует экспрессию NPPA [63]. Предотвращая связывание miR-425 с геном NPPA, аллель rs5068 G приводит к повышенной экспрессии гена NPPA и более высоким уровням циркулирующего белка NPPA. Возможно, rs5068 находится в неравновесном сцеплении с другим однонуклеотидным полиморфизмом, который связан с более высокими уровнями BNP и NT-proBNP в плазме [103]. В другом исследовании показали, что помимо miR-425 в регуляции уровня белка NPPA в сыворотке крови принимают участие miR-155 и miR-105; причём miR-155 усиливала репрессивные эффекты miR-425 на продукцию белка NPPA в кардиомиоцитах человека [130]. Вышеизложенные данные косвенно свидетельствуют о высокой вероятности воспроизвести результаты, полученные в настоящем исследовании (ассоциацию rs5068 с ХСН), в независимых исследованиях на больших однородных группах.

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 Е/А 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.

В течение года у анализируемых больных зафиксировано 8 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, 10 нефатальных инфарктов миокарда, 16 внеплановых ЧТКА со стентированием, 3 инсульта; 24 случая госпитализации вследствие декомпенсации ХСН; все эти явления объединены как суммарный неблагоприятный исход. Значимое влияние на развитие неблагоприятного однолетнего исхода оказали: возраст старше 65 лет, увеличивающий этот риск в 3 раза, хроническая болезнь почек II стадии и выше, ФП любого типа и наиболее значимо – сниженная фракция выброса левого желудочка (в 19,139 раза соответственно).

В работе проанализированы факторы развития постинфарктной ХСН ≥ 2 кл по NYHA на 30-й день болезни, когда больной переходит в когорту хронической ИБС; поскольку все пациенты были пролечены инвазивными методами восстановления кровотока, получали оптимальную медикаментозную терапию в

соответствии с рекомендациями, на формирование этого осложнения оказали следующие факторы: любая формы ИБС, существовавшая до ИМ, ОШ 10,208, ДИ (5,114–20,379), сниженная ФВ ЛЖ, ОШ 6,831, ДИ (1,905–24,491), наличие любой формы фибрилляции предсердий (ФП), за исключением впервые возникшей при ИМ, ОШ 6,831, ДИ (1,905–24,491).

На основании факторного и регрессионного анализа в исследовании разработан способ оценки риска ХСН 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 (на 7-ой день болезни). 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 ($K_{чув}93,2$, $K_{спец}92,9$, $K_{точ}93,1$).

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 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 (на 7-ой день болезни) и применение/неприменение АРНИ в период госпитализации. Авторский подход прост в применении, позволяет учесть вклад персонализированно у каждого больного, что позволит оптимизировать ведение этой тяжелой группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Носительство генотипа с аллелем G rs5068 гена предсердного натриуретического пептида A 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 C, 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 рискметрии 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
АРА II	– антагонисты рецепторов к ангиотензину II
БИ	– благоприятный исход
БСЖК	– белок, связывающий жирные кислоты
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
вчСРП	– высокочувствительный с-реактивный протеин
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГХ	– гиперхолестеринемия
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДЛА	– давление в лёгочной артерии
ДЛС	– давление легочного ствола
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПП	– давление правого предсердия
ДЭ	– дисфункция эндотелия
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
И-АПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКДО	– индекс конечного диастолического объёма
ИКСО	– индекс конечного систолического объёма
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST

ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	– индекс массы тела
ИНСС	– индекс нарушения сегментарной сократимости
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
КГ	– коронарография
КДО	– конечный диастолический объём
КДР	– конечно-диастолический размер
ККТ	– комбинированная конечная точка
КСО	– конечный систолический объём
КСР	– конечно-систолический размер
КТ	– конечная точка
КШ	– коронарное шунтирование
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
МВ-КК	– МВ-фракция креатинкиназы
МЖП	– межжелудочковая перегородка
НИ	– неблагоприятный исход
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НПВ	– нижняя полая вена
НС	– нестабильная стенокардия
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСбп-ST	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
оЛПНП	– окисленные модифицированные липопротеиды низкой

	плотности
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	– однонуклеотидные последовательности
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ОССН	– общество специалистов по сердечной недостаточности
ОШ	– отношение шансов
ПЖ	– правый желудочек
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПКА	– правая коронарная артерия
ПНА	– передняя нисходящая артерия
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СВ	– сердечный выброс
СД	– сахарный диабет
СИ	– сердечный индекс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СН	– сердечная недостаточность
СОД	– супероксиддисмутаза
СП	– скорая помощь
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССР	– сердечно-сосудистый риск
ТГ	– триглицериды
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки ЛЖ
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УО	– ударный объем

ФВ	–	фактор выброса
ФВЛЖ	–	фракция выброса левого желудочка
ФЖ	–	фибриляция желудочков
ФК	–	функциональный класс
ФП	–	фибриляция предсердий
ФР	–	факторы риска
ФУ	–	фракция укорочения
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХС	–	холестерин
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	–	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЧТКА	–	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭХО-КГ	–	эхокардиография
AUC	–	площадь под ROC кривой
BNP	–	мозговой натрийуретический пептид
CADILLAC	–	the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
ESC	–	European Society of Cardiology
GRACE	–	Global Registry of Acute Coronary Events
IL	–	интерлейкин
KDR	–	ген рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста
Killip	–	классификация острой сердечной недостаточности
NYHA	–	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
OR 95 % ДИ	–	относительный риск 95 % доверительный интервал
RDW	–	степень разброса эритроцитов по объему
TIMI	–	Thrombolysis In Myocardial Infarction
ACE	–	ген ангиотензинпревращающего фермента
ОКСпST	–	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация генных полиморфизмов матричных МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка / Н. А. Соколова, М. С. Даньшова, А. В. Говорин [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (3). – С. 13–19.
2. Взаимосвязь электрической нестабильности миокарда и постинфарктного ремоделирования у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. Э. Олейников, Ю. А. Барменкова, Е. В. Душина, А. В. Голубева // Кардиология. – 2021. – № 61 (10). – С. 14–25.
3. Влияние реперфузии миокарда на ишемическую митральную регургитацию у пациентов с острым инфарктом миокарда / И. С. Комарова, Л. Б. Карова, Н. В. Андреева [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 59 (5). – С. 18–25.
4. Воскобойников, Ю. Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели / Ю. Е. Воскобойников. – Санкт-Петербург : Лань, 2016. – 260 с.
5. Гущина, О. И. Сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с вирусной инфекцией SARS-CoV-2: течение и прогноз / О. И. Гущина, Н. Г. Ложкина // Атеросклероз. – 2021. – № 17 (3). – С. 97–105.
6. Есть ли место мультидисциплинарному подходу (HEART TEAM) к выбору способа реваскуляризации миокарда у пациентов с острыми коронарными синдромами? / О. Л. Барбараш, В. И. Ганюков, Р. С. Тарасов, Л. С. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (2). – С. 4210.
7. Здравоохранение в России. Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2021. – 171 с. – URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. – Текст : электронный.
8. Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после

первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / А. М. Николаева, Т. Р. Рябова, А. А. Соколов, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27 (12). – С. 4951.

9. Карпов, Ю. А. Эффективность валсартана у кардиологических больных: достижение целевого артериального давления и дополнительное положительное воздействие / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 3. – С. 2–10.

10. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (S6). – С. 8–164.

11. Клиническое течение и предикторы ишемической митральной регургитации у пациентов с инфарктом миокарда различной локализации / К. Г. Адамян, А. Л. Чилингарян, Л. Г. Тунян [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 59 (8). – С. 25–38.

12. Ларина, В. Н. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года / В. Н. Ларина, И. К. Скиба, А. С. Скиба // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (2). – 4820 с.

13. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – Москва : Мир, 1984. – 357 с.

14. Миронова, С. В. Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ наблюдательных исследований / С. В. Миронова, Н. А. Козиолова, Е. В. Улыбина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (3). – С. 5375.

15. Михайличенко, В. Ю. Постинфарктное ремоделирование сердца у крыс в эксперименте / В. Ю. Михайличенко, А. А. Пилипчук, С. А. Самарин //

Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – № 3. – С. 50–58.

16. Мунгер, М. А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития / М. А. Мунгер // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (7). – С. 93–104.

17. Николаева, А. М. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца / А. М. Николаева, Н. П. Бабушкина, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (10). – С. 4007.

18. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2015 г. № 404ан. – URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoj-pomoshchi/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoshchi-bolezni-sistemy-krovoobrashcheniya-i00-i99-/404.pdf>. – Текст : электронный.

19. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, О. А. Нагирняк [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (7). – С. 32–40.

20. Предикторы развития острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы после чрескожного коронарного вмешательства / Е. М. Межонов, Ю. А. Вялкина, К. А. Вакульчик, С. В. Шалаев // Кардиология. – 2018. – № 58 (8S). – С. 20–28.

21. Предшественник натриуретического пептида А; НППА. – URL: <https://omim.org/entry/108780?search=NPPA&highlight=nppa>. – Текст : электронный.

22. Ранние маркеры формирования патологического ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по результатам speckle tracking эхокардиографии / В. Э. Олейников,

А. В. Голубева, В. А. Галимская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (6). – С. 4837.

23. Ранние предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда / В. Э. Олейников, Е. В. Душина, А. В. Голубева, Ю. А. Барменкова // Кардиология. – 2020. – № 60 (11). – С. 84–93.

24. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – № 15 (4). – С. 120–139.

25. Рецептор ангиотензина II, тип 1; АГТР1. – URL: <https://omim.org/entry/106165>. – Текст : электронный.

26. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой N2FPEF / Ю. В. Мареев, А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 59 (12S). – С. 37–45.

27. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома : под ред. К. Дейвиса; пер. с англ. / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор. – Москва : Мир, 1990. – С. 58–94.

28. Создание калькулятора годичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / В. Б. Барбарич, Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 5 (2). – С. 48–59.

29. Соколов, А. А. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка - насосная несостоятельность сердца? / А. А. Соколов, Г. И. Марцинкевич // Кардиология. – 2018. – № 58 (6). – С. 79–84.

30. Триггеры декомпенсации различных фенотипов хронической сердечной недостаточности / С. А. Галочкин, Н. Х. Багманова, Э. Р. Казахмедов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – № 3. – С. 37–43.

31. Фенопедия и генопедия: взгляды на развитие знаний о генетических ассоциациях человека, ориентированные на болезни и гены / Ю. Вей, М. Клайн, М. Дж. Хури, М. Гвинн // Биоинформатика. – Т. 26, № 1. – С. 145–146.

32. Хоролец, Е. В. Маркеры прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е. В. Хоролец, С. В. Шлык, Л. А. Хаишева // Вестник ВолГМУ. – 2020. – № 4 (76). – С. 56–61.

33. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 61 (4). – С. 4–14.

34. Цыганкова, О. В. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2020. – № 60 (5). – С. 146–152.

35. Цыганкова, О. В. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2020. – № 60 (5). – С. 146–152.

36. Чазов, Е. И. Опыт экспериментального применения противопульсации / Е. И. Чазов, А. В. Трубецкой, М. Я. Руда // Кардиология. – 1966. – № 2. – С. 38. Chazov, E. I. Experimental use of antipulsation / E. I. Chazov, A. V. Trubetskoi, M. Ya. Ruda // Kardiologiya. – 1966. – Vol. 2. – P. 38.

37. Шальнев, В. И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? / В. И. Шальнев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 113–118.

38. Эрлих, А. Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3» / А. Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 23–30.

39. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2002. – 266 с.

40. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.

41. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur J Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (8). – P. 891–975.

42. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Clinical Practice Guideline / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70 (6). – P. 776–803.

43. 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 [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177.

44. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / Fr.-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 40 (2). – P. 87–165.

45. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the

management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, Iss. 14. – P. 1289–1367.

46. 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.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol, 42, Iss. 36. – P. 3599–3726.

47. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145. – P. e895–e1032.

48. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial / M. R. Mehra, M. Vaduganathan, M. Fu [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Nov 21. – Vol. 40 (44). – P. 3593–3602.

49. A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond anticoagulation / B. M. L. Rocha, G. J. L. da Cunha, C. M. T. Aguiar // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 130–141.

50. Accuracy of three-dimensional systolic dyssynchrony and sphericity indexes for identifying early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / A. Karuzas, E. Rumbinaite, D. Verikas [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2019. – Vol. 22 (1). – P. 13–20.

51. Additional value of a combined genetic risk score to standard cardiovascular stratification / A. Pereira, M. I. Mendonca, S. Borges [et al.] // *Genet Mol Biol.* – 2018. – Vol. 41 (4). – P. 766–774.

52. Angiotensin II receptor type 1 - An update on structure, expression and pathology / R. Eckenstaler, J. Sandori, M. Gekle, R. A. Benndorf // *Biochem Pharmacol.* – 2021. – Vol. 192. – 114673 p.

53. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre [et al.] // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69. DOI: 10.1161/01.hyp.24.1.63.

54. Angiotensin-related genetic determinants of cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis / S. M. Moe, J. Long, T. L. Schwantes-An [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2019. – Nov 1. – Vol. 34 (11). – P. 1924–1931.

55. Anti-Fibrotic Effects of Class I HDAC Inhibitor, Mocetinostat Is Associated with IL-6/Stat3 Signaling in Ischemic Heart Failure / H. Nural-Guvener, L. Zakharova, L. Feehery [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – May 19. – Vol. 16 (5). – P. 11482–11499.

56. Arnold, J. R. Noninvasive Imaging Post–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. Towards Targeted Therapy or Targeted End Points? Originally published / J. R. Arnold, G. P. McCann // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10 (11). – P. e007179.

57. Association between NPPA promoter methylation and hypertension: results from Gusu cohort and replication in an independent sample / J. Li, J. Zhu, L. Ren [et al.] // *Clin Epigenetics*. – 2020. – Sep 3. – Vol. 12 (1). – 133 p.

58. Association diastolic function by echo and infarct size by magnetic resonance imaging after STEMI / H. Søholm, J. Lønborg, M. J. Andersen [et al.] // *Scand Cardiovasc J*. – 2016. – Vol. 50 (3). – P. 172–179.

59. Association of Galectin-3 and Soluble ST2, and Their Changes, with Echocardiographic Parameters and Development of Heart Failure after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / A. Tymińska, A. Kapłon-Cieślicka, K. Ozierański [et al.] // *Dis Markers*. – 2019. – Oct 10. – Vol. 2019. – 9529053 p.

60. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study / E. Bahramali, N. Firouzabadi, M. Rajabi [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2017. – Vol. 39 (4). – P. 371–376.

61. Associations among NPPA gene polymorphisms, serum ANP levels, and hypertension in the Chinese Han population / H. Zhang, X. Mo, Z. Zhou [et al.] // *J. Hum Hypertens.* – 2019. – Vol. 33 (9). – P. 641–647.

62. Atrial natriuretic peptide and type 2 diabetes development--biomarker and genotype association study / A. Jujić, P. M. Nilsson, G. Engström [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Feb 19. – Vol. 9 (2). – P. e89201.

63. Atrial natriuretic peptide is negatively regulated by microRNA-425 / P. Arora, C. Wu, A. M. Khan [et al.] // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123 (8). – P. 3378–3382.

64. Author manuscript; available in PMC 2020, Dec 15. Published in final edited form as: *Life Sci.* 2019; Dec 15; 239: 117053. – Published online 2019. – Nov 13.

65. Bełtowski, J. Short-term follow-up BNP level and risk stratification after myocardial infarction / J. Beltowski // *Int J Cardiol.* – 2019. – Sep 15. – Vol. 291. – P. 173–174.

66. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial / P. L. Myhre, M. Vaduganathan, B. Claggett [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Mar 26. – Vol. 73 (11). – P. 1264–1272.

67. Burden and Prevention of Adverse Cardiac Events in Patients with Concomitant Chronic Heart Failure and Coronary Artery Disease: A Literature Review / L. Lavoie, H. Khoury, S. Welner, J. B. Briere // *Cardiovasc Ther.* – 2016. – Vol. 34 (3). – P. 152–160.

68. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial / B. Greenberg, J. Butler, G. M. Felker [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Mar 19. – Vol. 387 (10024). – P. 1178–1186.

69. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups / K. W. Mahaffey, M. J. Jardine, S. Bompont [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Aug 27. – Vol. 140 (9). – P. 739–750.

70. Cardiomyogenesis is controlled by the miR-99a/let-7c cluster and epigenetic modifications / A. Coppola, A. Romito, C. Borel [et al.] // *Stem Cell Res.* – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 323–337.

71. Change of BNP between admission and discharge after ST-elevation myocardial infarction (Killip I) improves risk prediction of heart failure, death, and recurrent myocardial infarction compared to single isolated measurement in addition to the GRACE score / L. S. F. Carvalho, L. A. C. Bogniotti, O. L. R. de Almeida [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2019. – Vol. 8. – P. 643–651.

72. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton [et al.] // *J Am Soc Nephrol: JASN.* – 2006. – Vol. 17 (7). – P. 2034–2047.

73. Clarke, S. A. Modifying the mechanics of healing infarcts: Is better the enemy of good? / S. A. Clarke, W. J. Richardson, J. W. Holmes // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – Vol. 93. – P. 115–124.

74. Clinical Impact of Beta Blockers in Patients with Myocardial Infarction from the Korean National Health Insurance Database / H. Won, Y. Suh, G. S. Kim [et al.] // *Korean Circ J.* – 2020. – Vol. 50 (6). – P. 499–508.

75. Common genetic variants of the natriuretic peptide gene locus are not associated with heart failure risk in participants in the EPIC-Norfolk study / R. Pfister, R. N. Luben, K. T. Khaw, N. J. Wareham // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (6). – P. 624–627.

76. Compared impact of diabetes on the risk of heart failure from acute myocardial infarction to chronic coronary artery disease / G. Lemesle, E. Puymirat, L. Bonello [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2022. – Vol. 48 (1). – 101265 p. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101265.

77. Comparison Between Beta-Blockers with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Beta-Blockers with Angiotensin II Type I Receptor Blockers in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Successful Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents / Y. H. Kim, A. Y. Her, M. H. Jeong [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 55–67.

78. Comparison of outcomes and prognosis of patients with versus without newly diagnosed diabetes mellitus after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (the HORIZONS-AMI study) / K. Ertelt, S. J. Brener, R. Mehran [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 119. – P. 1917–1923.

79. Complete Revascularization by Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. Originally published 1 Jun 2020 / Y. Ahmad, J. P. Howard, A. Arnold [et al.] // *J. Am. Heart Ass.* – 2020. – Vol. 9.

80. CONDI-2/ERIC-PPCI Investigators. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / D. J. Hausenloy, R. K. Kharbanda, U. K. Møller [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394 (10207). – P. 1415–1424.

81. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review / R. B. Azevedo, B. G. Botelho, J. V. G. Hollanda [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2021. – Vol. 35 (1). – P. 4–11.

82. C-reactive protein and its associations with cardiometabolic risk factors and echocardiographic indicators of heart failure: results of “Know your heart” study in Arkhangelsk / O. A. Mirolyubova, A. V. Kudryavtsev, E. O. Semchyugova [et al.] // *Kardiologiya.* – 2020. – Vol. 60 (9). – P. 68–75.

83. CrossrefCASPubMedWeb of Science®Google Scholar / M. E Falagas, E. I Pitsouni, G. A Malietzis, G. Pappas // *Faseb J.* – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 338–342.

84. Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome / S. Correa, D. A. Morrow, E. Braunwald [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Oct 16. – Vol. 7 (20). – P. e009077.

85. Daily remote ischaemic conditioning following acute myocardial infarction: a randomised controlled trial / A. P. Vanezis, J. R. Arnold, G. Rodrigo [et al.] // *Heart.* – 2018. – Vol. 104 (23). – P. 1955–1962.

86. Dose-Dependent Inhibitory Effect of Rosuvastatin in Japanese Patients with Acute Myocardial Infarction on Serum Concentration of Matrix Metalloproteinases-INVITATION Trial / T. Shirakawa, K. Fujisue, S. Nakamura [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2022. – Feb 1. – Vol. 29 (2). – P. 229–241.

87. Dzavik, V. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry / V. Dzavik, L. A. Sleeper, T. P. Cocks // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – 828 p.

88. Early Predictors of Heart Failure Progression in Patients After Myocardial Infarction / V. E. Oleynikov, E. V. Dushina, A. V. Golubeva, Ju. A. Barmenkova // *Kardiologiya.* – 2020. – Vol. 60 (11). – P. 84–93.

89. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / D. J. Hausenloy, R. K. Kharbanda, U. K. Møller [et al.] // *The Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 1415–1424.

90. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial / A. Chandra, E. F. Lewis, B. L. Claggett [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2018. – Vol. 3 (6). – P. 498–505.

91. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction / J. C. Tardif, S. Kouz, D. D. Waters [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Dec 26. – Vol. 381 (26). – P. 2497–2505.

92. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: The HELAS study / D. V. Cokkinos, G. C. Haralabopoulos, J. B. Kostis, P. K. Toutouzas // *Eur J Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8. – P. 428–432.

93. EMBODY trial investigators. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial / W. Shimizu, Y. Kubota, Y. Hoshika [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Sep 25. – Vol. 19 (1). – 148 p.

94. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). – *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (3). – P. 407–477.

95. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). – *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 267–315.

96. Expression and implication of clusterin in left ventricular remodeling after myocardial infarction / A. Turkieh, M. Fertin, M. Bouvet [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11. – P. e004838.

97. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease / B. R. Stockwell, J. P. F. Angeli, H. Bayir [et al.] // *Cell.* – 2017. – Oct 5. – Vol. 171 (2). – P. 273–285.

98. First Hospitalization for Heart Failure in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Determinants, Role of Incident Myocardial Infarction, and Prognosis / N. Lamblin, T. Meurice, O. Tricot [et al.] // *J. Card Fail.* – 2018. – Vol. 24 (12). – P. 815–822.

99. Frangogiannis, N. G. Pathophysiology of Myocardial Infarction / N. G. Frangogiannis // *Compr Physiol.* – 2015. – Sep 20. – Vol. 5 (4). – P. 1841–1875.

100. Galectin-3 levels and outcomes after myocardial infarction: a population-based study / R. Asleh, M. Enriquez-Sarano, A. S. Jaffe [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 2286–2295.

101. Galli, A. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure / A. Galli, F. Lombardi // *Cardiology Research and Practice.* – 2016. – Vol. 2016. – 12 p.

102. Gao, Q. New drug targets for hypertension: A literature review / Q. Gao, L. Xu, J. Cai // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2021. – Vol. 1867 (3). – 166037 p.

103. GISSI-HF Investigators. The Anp genetic variant Rs5068 and circulating levels of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure / V. Cannone, S. Barlera, S. Pileggi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2014. – Oct 20. – Vol. 176 (3). – P. 1249–1251.

104. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography, 2019. – URL: https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2019/01/2019_Comprehensive-TTE.pdf. – Текст : электронный.

105. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report From the American Heart Association and On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Originally published 29 Jan 2020 / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – P. e139–e596.

106. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project / G. Sulo [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2016. – Vol. 5 (1). – P. e002667.

107. Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors / J. M. I. H. Gho, P. G. Postema, M. Conijn [et al.] // *Open Heart.* – 2017. – Vol. 4. – P. e000551.

108. Heart failure in acute myocardial infarction: a comparison between patients with or without heart failure criteria from the FAST-MI registry / Y. Juillière [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition).* – 2012. – Vol. 65 (4). – P. 326–333.

109. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines / L. Branca, M. Sbolli, M. Metra [et al.] // *ESC Heart Failure.* – 2020. – Vol. 7(2). – P. 381–399.

110. Heusch, G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective / G. Heusch // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 773–789.

111. Histone deacetylase signaling in cardioprotection / L. H. Lehmann, B. C. Worst, D. A. Stanmore, J. Backs // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2014. – Vol. 71 (9). – P. 1673–1690.

112. Huang, S. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges / S. Huang, N. G. Frangogiannis // Br J Pharmacol. – 2018. – Vol. 175 (9). – P. 1377–1400.

113. Impact of a Metoprolol Extended Release Shortage on Post-Myocardial Infarction β -Blocker Utilization, Adherence, and Rehospitalization / K. Bykov, J. J. Gagne, B. Wang, N. K. Choudhry // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2018. – Vol. 11 (10). – e004096.

114. Impact of age, gender and heart failure on mortality trends after acute myocardial infarction in Italy / L. de Luca, S. D. Cicala, P. D'Errigo [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 348. – P. 147–151. ISSN 0167-5273

115. Impact of angiotensinogen and angiotensin II receptor type 1 gene polymorphisms on the development and course of chronic heart failure / A. T. Tepliakov, S. N. Shilov, E. N. Berezikova [et al.] // Ter Arkh. – 2013. – Vol. 85 (1). – P. 14–19. PMID: 23536940.

116. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities / S. B. Ong, S. Hernández-Reséndiz, G. E. Crespo-Avilan [et al.] // Pharmacol Ther. – 2018. – Vol. 186. – P. 73–87.

117. Intracardiac administration of ephrinA1-Fc preserves mitochondrial bioenergetics during acute ischemia/reperfusion injury / M. J. Torres, K. L. McLaughlin, R. H. Renegar [et al.] // Life Sci. – 2019. – Dec 15. – Vol. 239. – 117053 p. .

118. Jr. A favorable cardiometabolic profile is associated with the G allele of the genetic variant rs5068 in African Americans: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / V. Cannone, C. G. Scott, P. A. Decker [et al.] // PLoS One. – 2017. – Dec 18. – Vol. 12 (12). – P. e0189858.

119. Khorolets, E. Heart failure prediction markers in patients of acute myocardial infarction / E. Khorolets, S. Shlyk, L. Khaisheva // *Journal of VolgSMU*. – 2020. – Vol. 4 (76). – P. 56–61.

120. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients / J. Cautela¹, J.-M. Tartiere, A. Cohen-Solal [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – 22 (8). – P. 1357–1365.

121. Matrix Metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and Their Inhibitor TIMP-1 as Markers of Dilated Cardiomyopathy in Patients of Different Age / I. B. Antonov, K. L. Kozlov, E. M. Pal'tseva [et al.] // *Bull Exp Biol Med*. – 2018. – Vol. 164 (4). – P. 550–553. .

122. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction: Sex Differences and Mechanisms / V. Vaccarino, S. Sullivan, M. Hammadah [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137 (8). – P. 794–805.

123. MicroRNA-208a Increases Myocardial Endoglin Expression and Myocardial Fibrosis in Acute Myocardial Infarction / K. G. Shyu, B. W. Wang, W. P. Cheng, H. M. Lo // *Can J Cardiol*. – 2015. – Vol. 31 (5). – P. 679–690.

124. Molecular Basis of Gene-Gene Interaction: Cyclic Cross-Regulation of Gene Expression and Post-GWAS Gene-Gene Interaction Involved in Atrial Fibrillation / Y. Huang, C. Wang, Y. Yao [et al.] // *PLoS Genet*. – 2015. – Vol. 11 (8). – P. e1005393.

125. Mouton, A. J. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding / A. J. Mouton, O. J. Rivera, M. L. Lindsey // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2018. – Vol. 1, № 315 (1). – P. H71–H79.

126. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: design and rationale of CULPRITSHOCK trial / H. Thiele, S. Desch, J. J. Piek [et al.] // *Am Heart J*. – 2016. – Vol. 172. – P. 160–169.

127. Myocardial Infarction Data Acquisition System (M. IDAS 31) Study Group. Risk Factors and Trends in Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial

Infarction / J. Wellings, J. B. Kostis, D. Sargsyan [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2018. – Vol. 122 (1). – P. 1–5.

128. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction / J. T. Thackeray, H. C. Hupe, Y. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71 (3). – P. 263–275.

129. Neutrophil signaling during myocardial infarction wound repair / M. J. Daseke, U. Chalise, M. Becirovic-Agic [et al.] // *Cell Signal.* – 2021. – Vol. 77. – 109816 p.

130. Novel MicroRNA Regulators of Atrial Natriuretic Peptide Production / C. Wu, P. Arora, O. Agha [et al.] // *Mol Cell Biol.* – 2016. – Vol. 36 (14). – P. 1977–1987.

131. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S. K. James [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 (3). – P. 275–281.

132. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF / C. Balmforth, J. Simpson, L. Shen [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 457–465.

133. PARADIGM-HF Trial: Secondary Analyses Address Unanswered Questions / K. R. Smith, C. C. Hsu, T. J. Berei [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 38 (2). – P. 284–298.

134. PCI Strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock / H. Thiele, I. Akin, M. Sandri [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2017. – Vol. 377 (25). – P. 2419–2432.

135. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE Trial / J. P. S. Henriques, L. P. Hoebers, T. Ramunddal [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1622–1632.

136. Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers-The Key Link between Pathophysiology and Clinic / M. M. Bostan, C. Stătescu, L. Anghel [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Nov 23. – Vol. 10 (11). – 1587 p.

137. Predictors and prognosis for incident in-hospital heart failure in patients with preserved ejection fraction after first acute myocardial infarction: an observational study / M. Xu, L. Yan, J. Xu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – P. e11093. DOI: 10.1097/MD.00000000000011093.

138. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events / C. B. Granger [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2003. – Vol. 163 (19). – P. 2345–2353.

139. Premorbid levels of high-sensitivity cardiac troponin T and natriuretic peptide and prognosis after incident myocardial infarction / Y. Mok, Y. Sang, S. H. Ballew [et al.] // *Am Heart J*. – 2019. – Vol. 216. – P. 62–73.

140. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective / W. S. Jenkins, V. L. Roger, A. S. Jaffe [et al.] // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130. – P. 1112. – P. e9– e15.

141. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics / K. S. Jering, B. Claggett, M. A Pfeffer [et al.] // *Eur J of heart failure*. – 2021. – Vol. 23 (6). – P. 1040–1048.

142. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial / B. M. Massie, J. F. Collins, S. E. Ammon [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1616–1624.

143. Regulation of Cell Cycle to Stimulate Adult Cardiomyocyte Proliferation and Cardiac Regeneration / T. M. A. Mohamed, Y. S. Ang, E. Radzinsky [et al.] // *Cell*. – 2018. – Vol. 173 (1). – P. 104–116. – P. e12.

144. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction / J. S. Kwon, Y. S. Kim, A. S. Cho [et al.] // *Life Sci*. – 2014. – Vol. 101 (1-2). – P. 15–26.

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

146. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial / H. E. Bøtker, R. Kharbanda, M. R. Schmidt [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 727–734.

147. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes / B. Rani, A. Kumar, A. Bahl [et al.] // *Mol Cell Biochem*. – 2017. – Vol. 427 (1-2). – P. 1–11.

148. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION Registry / R. V. Shah, D. Holmes, M. Anderson [et al.] // *Circ. Heart Fail*. – 2012. – Vol. 5 (6). – P. 693–702.

149. Risk of Heart Failure in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Receiving Drug-Eluting Stent Implantation and Undefined Duration of Antiplatelets / L. N. Chien, C. C. Chen, Y. H. Chang [et al.] // *J Pers Med*. – 2022. – Vol. 12 (3). – 369 p.

150. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction / A. Mishra, A. Srivastava, S. Kumar [et al.] // *Indian Heart J*. – 2015. – Vol. 67 (3). – P. 214–221.

151. Rubattu, S. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics / S. Rubattu, M. Volpe // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (16). – 3991 p.

152. Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after STSegment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction / T. Pecherina, A. Kutikhin, V. Kashtalap [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10 (5). – 301 p.

153. Sokos, G. G. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with

sacubitril/valsartan / G. G. Sokos, A. Raina // *Vasc Health Risk Manag.* – 2020. – Vol. 16. – P. 41–51.

154. TACIT (High Sensitivity Troponin T Rules Out Acute Cardiac Insufficiency Trial) / P. S. Pang, G. J. Fermann, B. R. Hunter [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2019. – Vol. 12 (7). – P. e005931.

155. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / Y. M. Zhang, Y. Lu, Y. Tang [et al.] // *Disabil Rehabil.* – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 268–276.

156. The Effects of Sacubitril/Valsartan on Clinical, Biochemical and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The «Hemodynamic Recovery» / G. Romano, G. Vitale, L. Ajello [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – 2165 p.

157. The Genetic Variants in the Renin-Angiotensin System and the Risk of Heart Failure in Polish Patients / I. Gorący, A. Gorący, M. Kaczmarczyk [et al.] // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13 (7). – 1257 p.

158. The Multifaceted Interplay between Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Review / A. Belkouche, H. Yao, A. Putot [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (2). – 198 p.

159. The prognostic value of diastolic and systolic mechanical left ventricular dyssynchrony among patients with coronary artery disease and heart failure / M. Fudim, M. Fathallah, L. K. Shaw [et al.] // *J Nucl Cardiol.* – 2020. – Vol. 27 (5). – P. 1622–1632.

160. The Role of Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion and Postinfarction Heart Remodeling / A. V. Krylatov, S. Y. Tsibulnikov, A. V. Mukhomedzyanov [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 26 (2). – P. 131–148.

161. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular

dysfunction after myocardial infarction / Y. M. Zhang, Y. Lu, Y. Tang [et al.] // *Disabil Rehabil.* – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 268–276.

162. Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction / W. Gong, Y. Ma, A. Li [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2018. – Vol. 36 (5). – e12460.

163. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes / S. H. Nielsen, A. J. Mouton, K. Y. DeLeon-Pennell [et al.] // *Matrix Biol.* – 2019. – Vol. 75–76. – P. 43–57. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.001.

164. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm / S. Homma, J. L. Thompson, P. M. Pullicino [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1859–1869.

165. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice / S. A. Boytsov, O. M. Drapkina, O. V. Zayratyants [et al.] // *Kardiologiya.* – 2020. – Vol. 60 (10). – P. 13–19.

166. Withers, D. R. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity / D. R. Withers // *Immunology.* – 2016. – Vol. 149. – P. 123–130.

167. Zhang, J. A. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis / J. A. Zhang, J. R. Li, Y. J. Qiao // *Genet Mol Res.* – 2015. – Aug 7. – Vol. 14 (3). – P. 9163–9170.