

Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

На правах рукописи

Николаева Антонина Михайловна

АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЦИТОКИНЫ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У ПАЦИЕНТОВ С
ПОСТИНФАРКТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН
Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	5
1.1 Постинфарктное ремоделирование сердца: современное состояние проблемы	15
1.2 Клеточно-молекулярные основы постинфарктного повреждения сердца.....	21
1.2.1 Роль биомаркеров в восстановительной постинфарктной регенерации миокарда и развитии патологического ремоделирования сердца у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	23
1.2.2 E-селектин в регенерации сердца после острого инфаркта миокарда	28
1.3 Молекулярно-генетические аспекты постинфарктного ремоделирования сердца: анализ генов про- и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста при остром инфаркте миокарда.....	29
1.3.1 Полиморфизмы генов про-и противовоспалительных цитокинов при постинфарктном ремоделировании сердца у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	30
1.3.2 Полиморфизмы генов ангиогенных факторов роста при постинфарктном ремоделировании сердца у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Дизайн исследования.....	38
2.2 Объект исследования и их клиническая характеристика	42
2.3 Клинические методы исследования	45
2.4 Методы диагностики инфаркта миокарда и объема ишемического повреждения	47
2.4.1 Электрокардиография.....	47
2.4.2 Лабораторная диагностика миокардиального повреждения и гемодинамического стресса	47
2.4.2.1 Методика определения натрийуретического мозгового N-концевого пропептида.....	48
2.4.3 Инвазивная коронарография.....	48

2.4.4 Двухмерная трансторакальная эхокардиография.....	49
2.5 Методика определения маркеров субклинического воспаления	51
2.6 Молекулярно-генетические методы исследования	52
2.6.1 Выделение ДНК	53
2.6.2 Полимеразная цепная реакция.....	54
2.6.3 Рестрикционный анализ	56
2.6.4 Гель-электрофорез	57
2.6.5 Real-Time ПЦР.....	58
2.7 Методы статистической обработки полученных данных.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	60
3.1 Клинико-лабораторная и эхокардиографическая характеристика пациентов с ранним постинфарктным ремоделированием ЛЖ после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.....	60
3.1.1 Клинико-анамнестические характеристики пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за последние 20 лет	64
3.1.2 Эхокардиографические показатели у пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за последние 20 лет.....	68
3.1.3 Особенности течения острой сердечной недостаточности у пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	70
3.1.4 Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки острого первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	77
3.2 Клинико-лабораторная характеристика у пациентов с поздним ПРЛЖ.....	81
3.3 Параметры трансторакальной эхокардиографии и их динамика у пациентов с поздним ПРЛЖ после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	84
3.4 Параметры 2D speckle tracking эхокардиографии и их динамика в поздние сроки первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.....	88
3.5 Взаимосвязь показателей биомеханики сердца со стандартными эхокардиографическими показателями у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	94

3.6 Взаимосвязь показателей биомеханики сердца с основными параметрами трансторакальной эхокардиографии у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием сердца.....	96
3.7 Маркеры субклинического воспаления и миокардиального стресса у пациентов с ПРЛЖ, их динамика	101
3.7.1 Хемокины, GM-CSF и TRAIL у пациентов с ПРЛЖ	104
3.7.2 Взаимосвязь между сывороточными уровнями хемокинов с маркерами миокардиального стресса и с основными параметрами эхокардиографии	108
3.8 Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов про-и противовоспалительных цитокинов пациентов первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST	115
3.9 Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов про-и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста у пациентов с ПРЛЖ.....	122
3.10 Зависимость биомаркеров воспаления от распределения генотипов полиморфных вариантов генов <i>IL10</i> , <i>FGF2</i> , <i>TRAIL</i>	129
3.11 Зависимость биомаркеров воспаления от распределения генотипов полиморфизмов <i>SELE</i>	130
3.12 Анализ ассоциаций исследованных маркеров со структурными показателями левого желудочка.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	143
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	150
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире [1, 2]. Последние три десятилетия успехи, достигнутые в области интервенционной кардиологии, в особенности внедрение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при остром инфаркте миокарда (ИМ), в том числе создания сети региональных сосудистых центров в рамках проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», разработка и широкое применение болезнью-модифицирующих препаратов значительно снизили показатели госпитальной летальности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [3].

Однако в отдаленном постинфарктном периоде даже при реализации всего комплекса мероприятий, направленных на ограничение участка некроза, у половины пациентов запускается процесс патологического постинфарктного ремоделирования сердца. При этом значительное увеличение доли больных с постинфарктным фиброзом сердца закономерно ассоциировано с прогрессирующим ростом распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ухудшением эпидемиологической ситуации во всем мире, создавая существенную экономическую нагрузку на систему здравоохранения [4, 5, 6, 7].

Согласно данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease), примерно 17,3 миллиона человек умерли от заболевания системы кровообращения в 2013 году, что на 41% больше, чем количество смертей в 1990 году [8]. Как Американская ассоциация сердца, так и Европейское общество кардиологов считают, что ИБС является преобладающей причиной в развитии ХСН, к тому же в США к 2030 году прогнозируется рост распространенности ХСН на 46% [9, 10]. В нашей стране данный тренд демонстрируют результаты регистра ЭПОХА-ХСН ИМ, в котором ИМ как причина ХСН встречается на 10% чаще, чем 20 лет назад, а по данным анализа

регистра «ПРИОРИТЕТ ХСН», перенесенный в анамнезе ИМ явился этиологической причиной ХСН в 48,5% случаев [11, 12].

В классическом представлении процесс ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) характеризуется изменением нормальной архитектоники и геометрии сердца, гипертрофией миокарда, прогрессирующей дилатацией полостей, а также ухудшением глобальной сократительной функции ЛЖ. Впервые в 1990-м году исследование SOLVD продемонстрировало четырехкратное увеличение летальности, а также высокую частоту госпитализаций при систолической дисфункции ЛЖ в исходе перенесенного ИМ по сравнению с пациентами без такового [13, 14]. В последующем аналогичные результаты показаны в исследовании SAVE, в котором контрактильная дисфункция миокарда ЛЖ связана с 70%-м увеличением риска смерти [15].

С другой стороны, объем инфаркта не является обязательным условием для формирования систолической дисфункции ЛЖ, что предполагает участие других факторов при постинфарктной регенерации сердца [16]. В частности, процесс реперфузии миокарда может еще больше усилить миокардиальное повреждение. Кроме этого, степень и выраженность воспалительной реакции в ответ на ишемическое и реперфузионное повреждение является одним из основных и определяющих факторов в формировании окончательного размера некротизированного миокарда, степени постинфарктной дилатации ЛЖ, тяжести СН и прогноза жизни пациента [17, 18].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день известно множество про- и противовоспалительных биомаркеров и клеток, показавших свою ключевую роль в прогрессировании дилатации ЛЖ. Однако отсутствие трансляции экспериментальных данных в клиническую практику и противоречивость результатов ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что знания о клеточно-молекулярных механизмах ремоделирования сердца раскрыты не полностью, и это все еще остается актуальным исследовательским направлением [19].

Благодаря активному изучению на протяжении полувека проблемы постинфарктного ремоделирования было доказано, что дисбаланс про- и противовоспалительных маркеров и персистенция хронического асептического воспаления имеют фундаментальное значение в восстановительной регенерации миокарда [20, 21, 22]. При этом в эксперименте и клинических исследованиях при одинаковом объеме ишемического повреждения миокарда между пациентами продемонстрирована индивидуальная вариабельность характера, выраженности и длительности воспаления, что является основанием дальнейшего изучения механизмов, регулирующих синтез белковых молекул, участвующих в воспалении [16, 23].

Генетические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении многих лет находятся в фокусе внимания среди исследователей. Тем не менее молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе прогрессирования клинических форм ИБС и в совокупности с традиционными факторами риска определяющие тот или иной фенотип болезни, до сих пор являются малоизученной областью в кардиологии. Полиморфные варианты генов цитокинов и ангиогенных факторов роста могут выступать в качестве одного из факторов, определяющих их двойственную роль в развитии дезадаптивного ремоделирования сердца.

В настоящее время хорошо известно, что гены цитокинов отличаются высокой степенью полиморфизма. Полиморфизм в генах цитокинов оказывает влияние на структуру и функциональную активность белковых продуктов [24]. В исследованиях последних лет сообщается о наличии потенциальной связи полиморфных вариантов генов с цитокиновой дисрегуляцией при постинфарктной восстановительной регенерации миокарда и показывается необходимость в проведении клинических исследований для полного раскрытия индивидуальных особенностей иммунного воспаления при ИМ [23].

Комплексное исследование клинических, эхокардиографических, лабораторных и генетических факторов позволяет сформировать более точное представление о механизмах формирования позднего постинфарктного

ремоделирования сердца. Такое междисциплинарное направление отражает современную тенденцию к интеграции молекулярной биологии, кардиогенетики и продвинутых методов визуализации для построения персонализированных прогностических моделей.

Таким образом, изучение взаимодействия воспалительных медиаторов, генетических полиморфизмов и функциональных показателей сердца в различные периоды после ИМпСТ является актуальной задачей современной кардиологии, направленной на раннюю идентификацию пациентов с риском неблагоприятного ремоделирования и разработку научно обоснованных подходов к его профилактике. Полученные данные имеют важное теоретическое и практическое значение для совершенствования индивидуализированных стратегий ведения больных, перенёсших острый инфаркт миокарда.

Гипотеза исследования

Однонуклеотидные полиморфизмы генов ангиогенных факторов роста и цитокинов вовлечены в формирование особенностей субклинического воспаления и типа постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов с первичным ИМпСТ.

Цель исследования

Изучить сывороточные уровни ангиогенных факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов, полиморфные варианты их генов, а также определить их роль в формировании типа постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Задачи исследования

1. Изучить изменение клинических и эхокардиографических характеристик пациентов с первичным ИМпСТ и ранним патологическим постинфарктным ремоделированием сердца в условиях современной терапии ИМпСТ на основе сравнительного анализа пациентов, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре г. Томска с разницей в двадцать лет.

2. Изучить изменение биомеханики сердца посредством 2D speckle tracking эхокардиографии в раннем и отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с первичным ИМпСТ.

3. Используя высокопроизводительные лабораторные методы, изучить комплекс биомаркеров (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β , IL-10, VEGF, TGF- β 1, FGF-2, TRAIL, GM-CSF, CCL11, CCL22, CXCL/GRO) в раннем и отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с первичным ИМпСТ.

4. Определить прогностическое значение хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO), гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (GM-CSF) и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL) в отношении развития позднего (через год) патологического постинфарктного ремоделирования после первичного ИМпСТ.

5. Изучить однонуклеотидные полиморфизмы генов биомаркеров воспаления (rs6632528, rs4830939, rs2175887 *VEGFD*, rs308403, rs1312269, rs308447 *FGF2*, rs1800872, rs3024490, rs3024492 *IL10*, rs1800629 *TNF*, rs180629 *LTA*, rs3917412, rs1534904, rs5353 *SELE*, rs1061622 *TNFRSF1B* и rs432821 *TRAIL*) и определить полиморфные варианты, ассоциированные с разными типами постинфарктного ремоделирования сердца.

6. Проанализировать зависимость сывороточных уровней белковых молекул и эхокардиографических показателей ремоделирования миокарда в зависимости от полиморфизма генов *VEGFD*, *FGF2*, *IL10*, *TNF*, *LTA*, *SELE* и *TRAIL*.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный анализ взаимодействия клинических, эхокардиографических, лабораторных и генетических факторов, определяющих формирование раннего и позднего постинфарктного ремоделирования сердца у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в современных условиях реперфузионного лечения.

Установлены новые закономерности изменения биомеханики миокарда по данным 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки ИМпСТ у пациентов

с последующим развитием патологического ремоделирования, несмотря на отсутствие выраженных изменений геометрии и объёмов левого желудочка.

Определён характер цитокинового и хемокинового профиля в динамике постинфарктного периода. Показано, что развитие позднего патологического ремоделирования ассоциировано с высокими концентрациями провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, TRAIL) и низкими уровнями хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO) в остром периоде инфаркта. Установлено, что снижение концентрации эотаксина/CCL11 ниже 91 пг/мл на 7-е сутки ИМ является предиктором позднего патологического ремоделирования.

Впервые показана ассоциация полиморфных вариантов rs3024492, rs3024490 гена *IL10*, rs13122694 гена *FGF2*, rs6632528 и rs4830939 гена *VEGFD* с изменениями сократительной функции и дилатации левого желудочка в раннем и отдалённом постинфарктных периодах. Выявлено, что носительство редкого аллеля T rs4830939 *VEGFD* сопровождается большей степенью дилатации ЛЖ, а редкие аллели T rs3024492 *IL10* и rs13122694 *FGF2* связаны с повышенной экспрессией соответствующих генов и уровней IL-10 и FGF-2.

Показан вклад полиморфных вариантов rs1800629 *TNF*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD* в риск развития ИМпСТ и последующее ремоделирование сердца. Определено, что гомозиготные генотипы CC rs5353 *SELE* и GG rs1800629 *TNF* ассоциированы с благоприятным типом ремоделирования, что отражает амбивалентный эффект данных аллелей в зависимости от степени воспалительного ответа.

Методология и методы исследования

Научно-квалификационная работа является продольным, наблюдательным, проспективным (когортным), контролируемым и нерандомизированным исследованием.

Объект исследования: пациенты с диагнозом первичный ИМпСТ, проходившие обследование и лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Предмет исследования: биомаркеры субклинического воспаления, однонуклеотидные полиморфизмы генов биомаркеров воспаления, показатели стандартной трансторакальной и 2D speckle tracking эхокардиографии, общеклинические лабораторные показатели, клинические данные о состоянии больных.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют представления о механизмах воспалительно-репаративных процессов при постинфарктном ремоделировании сердца и позволяют использовать интеграцию данных эхокардиографии, параметров биомеханики сердца (циркулярной, радиальной и глобальной деформации, а также их скоростных показателей), цитокинового профиля и генетического тестирования для раннего прогнозирования неблагоприятных исходов.

Определение уровня зотаксина/CCL11 в остром периоде инфаркта миокарда может служить доступным биомаркером ранней стратификации риска позднего патологического ремоделирования.

Идентификация генетических вариантов, ассоциированных с неблагоприятными типами ремоделирования, открывает возможности для формирования персонализированных профилактических и терапевтических стратегий у больных, перенёсших ИМпСТ.

Полученные данные могут быть использованы в формировании новых гипотез поисковых и прикладных биомедицинских исследований для внедрения их результатов в клиническую практику, а также образовательной деятельности и разработке программ вторичной профилактики сердечной недостаточности, а также создания и валидации полигенных шкал риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработки персонифицированного подхода ведения пациентов с постинфарктной ХСН.

Положения, выносимые на защиту

1. Современный портрет пациента с ИМпСТ характеризуется увеличением среднего возраста, преобладанием лиц с высокой коморбидной нагрузкой и более частым участием женщин. На фоне применения реперфузионных технологий частота ранних осложнений и выраженность раннего ремоделирования левого желудочка существенно снижены, однако риск позднего патологического ремоделирования сохраняется.

2. Методика 2D speckle tracking эхокардиографии позволяет выявлять нарушения биомеханики миокарда с первых суток ИМпСТ и прогнозировать развитие позднего патологического ремоделирования даже при отсутствии выраженной дилатации и изменения объёмов левого желудочка в ранние сроки заболевания.

3. Развитие патологического ремоделирования после ИМпСТ ассоциировано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, TRAIL) и снижением концентраций хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO) в остром периоде. Низкий уровень эотаксина/CCL11 (<91 пг/мл) на 7-е сутки ИМ является независимым предиктором позднего патологического ремоделирования.

4. Полиморфные варианты rs3024492, rs3024490 *IL10*, rs13122694 *FGF2*, rs6632528 и rs4830939 *VEGFD* влияют на показатели сократительной функции и степень дилатации левого желудочка в раннем и отдалённом постинфарктных периодах. Носительство редкого аллеля T rs4830939 *VEGFD* ассоциировано с выраженной дилатацией ЛЖ и неблагоприятным типом ремоделирования.

5. Генотипы GG rs1800629 *TNF*, CC rs5353 *SELE* и CT rs4830939 *VEGFD* связаны с повышенным риском развития ИМпСТ. Гомозиготные генотипы GG rs1800629 *TNF* и CC rs5353 *SELE* ассоциированы с благоприятным типом ремоделирования, отражая амбивалентный эффект данных аллелей в зависимости от выраженности воспалительного ответа и условий репарации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск), а также в образовательный процесс кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках дисциплин «Кардиология» и «Функциональная диагностика» и используются при обучении ординаторов, врачей, аспирантов.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки ($n=84$), длительным периодом наблюдения и широким использованием современных высокопроизводительных лабораторно-инструментальных методов исследования: анализом комплекса биомаркеров с применением системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation) и современными молекулярно-генетическими и статистическими методами, а также корректно поставленной целью и задачам исследования.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 5 всероссийских и 1 международной конференции: Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure (он-лайн, 2021), Второй всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (Санкт-Петербург, 2021), Российский национальный конгресс кардиологов 2022 (Казань, 2022), Второй всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из которых 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 8 тезисов по материалам всероссийских и международных конференций, а также получено одно свидетельство о государственной регистрации базы данных, внедрена одна новая медицинская технология. Протокол исследования и его результаты под названием «SNP_1» с регистрационным номером (№NCT04296253) опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Личный вклад автора

В ходе выполнения работы автор лично осуществлял: отбор пациентов, создание базы данных, сбор первичных данных и их обработку, статистический анализ и интерпретацию результатов, подготовку научных публикаций, представление полученных результатов диссертационной работы в виде стендовых и устных докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 225 источников, из них – 17 отечественных и 208 зарубежных. Работа содержит 37 таблиц и проиллюстрирована 33 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Постинфарктное ремоделирование сердца: современное состояние проблемы

Острый инфаркт миокарда (ИМ) является необратимым последствием коронарной ишемии, которая возникает независимо от сосудистой и тканевой реперфузии. Повреждение тканей и нарушение функции сердца увеличиваются с длительностью ишемии. Ишемизированный миокард можно спасти только путем своевременной реперфузии, тем самым предотвращая дальнейшую гибель клеток и сердечную недостаточность [25]. Реперфузия достигается тромболитической терапией (ТЛТ) с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ)/стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) или первичным ЧКВ [26]. Достижения в области оказания неотложной помощи пациентам с ИМ и внедрение стратегий ранней реперфузии привели к заметному снижению краткосрочной смертности (внутрибольничной и 30-дневной смертности) с $>30\%$ в 1950-х годах до $\approx 5\%–8\%$ в настоящее время [27, 28].

Реперфузия миокарда инициирует каскад клеточных сигналов, которые способствуют реперфузионному повреждению кардиомиоцитов. В первые несколько минут реперфузии миокард испытывает всплеск окислительного стресса, перегрузку внутриклеточным Ca^{2+} из-за реэнергизированных митохондрий и, впоследствии, быстрое восстановление до физиологического pH [27], что вместе с микрососудистой обструкцией вызывает повреждение капилляров и их дисфункцию [29, 30]. Поэтому, несмотря на своевременную срочную реваскуляризацию и современное медикаментозное лечение, состояние после ИМ остается одной из основных причин сердечной недостаточности (СН) [31].

Сопутствующие заболевания предсказывают развитие и тяжесть СН. Действительно, 50% пациентов с СН имеют более семи сопутствующих заболеваний. Пожилой возраст и женский пол являются наиболее сильными индивидуальными предикторами СН [32]. Аналогичным образом, смертность

после ИМ коррелирует с пожилым возрастом, независимо от размера инфаркта, возможно, из-за более высокой распространенности гипертрофии сердца, сниженного иммунного ответа, образования рубцов и аутофагии в миокарде пациентов пожилого и старческого возраста [33, 34].

Женщины больше подвержены сопутствующим заболеваниям [35]. Сопутствующий диабет делает женщин в три раза более склонными к развитию СН по сравнению с мужчинами [36]. Кроме того, женщины чаще страдают ожирением, что, в свою очередь, является причиной системного воспаления [37]. Другие сопутствующие заболевания, обуславливающие значительно более высокий риск развития СН после ИМ, – это артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Понимание ключевых патофизиологических механизмов необходимо по двум причинам. Во-первых, эти механизмы могут стать источником новых терапевтических целей. Во-вторых, некоторые механизмы могут использоваться в диагностических и прогностических целях (биомаркеры, визуализация) для лучшей адаптации и корректировки будущего медицинского лечения.

После ИМ развивается постинфарктное ремоделирование сердца (ПРС), в частности, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ). Ремоделирование ЛЖ после ИМ является патологическим. В то время как рост кардиомиоцитов, организованный увеличением микроциркуляторного кровоснабжения (например, во время беременности, роста или спортивных тренировок), считается физиологическим и полностью обратимым, патологическое ремоделирование после ИМ создает непропорциональный риск СН и значительно снижает выживаемость [38].

Напряжение стенок желудочка напрямую связано с давлением и радиусом ЛЖ и обратно пропорционально удвоенной толщине стенки ЛЖ. В острой, ранней фазе ИМ потеря жизнеспособной ткани миокарда приводит к падению сократительной функции и вторичному увеличению объемов ЛЖ, что, в свою очередь, повышает напряжение стенки и потребление кислорода. Через несколько

недель или месяцев после ИМ наблюдается рост нагрузки на сердце, поскольку последнее пытается компенсировать более высокие пред- и постнагрузки [39].

Гипертрофия миокарда является реакцией на повышенную нагрузку и обычно обусловлена увеличением объема кардиомиоцитов. Этот физиологический механизм снижает напряжение стенки и потребление кислорода для поддержания сердечного выброса, что наблюдается у беременных и спортсменов. Важно, что этот процесс может возникать и исчезать без каких-либо постоянных повреждений. Физиологическая гипертрофия пропорционально увеличивает размеры камеры и толщину стенки и, поскольку она включает адекватную васкуляризацию и отсутствие фиброза, не вызывает специфического патологического генного паттерна [40]. И наоборот, перегрузка давлением обычно вызывает значительный фиброз в сочетании с непропорциональным увеличением толщины стенки по сравнению с желудочковыми объемами, что приводит к активации фетальных генов и СН, связанной с систолической и диастолической дисфункцией [41].

Миокардиальный фиброз влияет на ремоделирование ЛЖ. Фиброз можно разделить на две основные группы, которые в значительной степени перекрываются [42]: 1. интерстициальный фиброз, который имеет тенденцию возникать раньше в ответ на различные стимулы, описывает отложение коллагена дифференцированными миофибробластами и является обратимым и 2. замещающий фиброз, который обозначает отложение коллагена после некроптоза миоцитов и считается необратимым. После ИМ развитие и стимуляция коллаген-продуцирующих миофибробластов приводит к прогрессирующему замещающему фиброзу. Растяжение миокардиальных волокон и наличие воспаления являются существенными триггерами активации миофибробластов. Регуляция воспалительной реакции – это тонко настроенный процесс, поскольку фиброз необходим для достаточного образования рубца, но при его избытке сердце становится жестким, что ухудшает диффузию кислорода и, таким образом, препятствует адекватному снабжению кислородом. Развитие фиброза регулируется воспалительными и другими типами клеток, паракринными

механизмами (например, трансформирующими факторами роста) и ферментами, разрушающими коллаген, такими как матриксные металлопротеиназы (ММП) [43].

Так как некроз кардиомиоцитов является основной причиной развития СН, проводились исследования по регенерации здорового миокарда. В частности, обнаружено, что в первые дни сердца млекопитающих могут полностью регенерировать после сердечной травмы, и эта способность при определенных обстоятельствах может быть продлена до 4 недель после рождения [44, 45]. Но патофизиологические принципы, лежащие в основе этой полной регенерации, остаются в значительной степени неясными [46].

Известно, что ИМ запускает воспалительную реакцию, которая сначала является необходимым для последующего заживления процессом [47]. При этом некроз и апоптоз в области повреждения миокарда происходят одновременно. Апоптоз – запрограммированная гибель клеток без высвобождения внутриклеточных компонентов – инициируется либо внутри клетки, когда она обнаруживает повреждение, либо извне, после того как воспалительная клетка взаимодействует с так называемыми «рецепторами смерти». Некроз – основной механизм гибели клеток при ИМ – является неконтролируемой формой гибели клеток с разрывом их внешней мембраны. Высвобождаемые внутриклеточные компоненты активируют иммунную систему через рецепторы врожденного иммунитета. В результате этого в очаг некроза поступают воспалительные клетки для удаления продуктов этого некроза и создания условий для последующего образования рубцовой ткани [48].

ИМ вызывает системный воспалительный ответ с активацией каскада комплемента, трансформирующего фактора роста- β , а также хемокинов и свободных радикалов. В первые 24 часа реперфузии нейтрофилы, моноциты и лимфоциты инфильтрируют миокард, а резидентные тучные клетки высвобождают медиаторы, которые инициируют каскад цитокинов.

В этом процессе участвуют разные типы клеток. Одни из них являются провоспалительными, а другие – противовоспалительными, которые опосредуют

последующее заживление. Через несколько часов после некроза миокарда происходит инфильтрация сердца нейтрофилами и макрофагами, которые устраняют клеточный дебрис, вызывают воспаление, вырабатывая провоспалительные цитокины и дополнительно привлекают провоспалительные клетки. Через несколько дней нейтрофилы исчезают, и появляются макрофаги М2-фенотипа, в то время как Т-клетки регулируют активацию моноцитов, которые обеспечивают заживление повреждения [49]. Активация Т-клеток происходит в дренирующих сердце лимфатических узлах аутоантигенами, высвобождаемыми из некроптозных миоцитов [50, 51].

В заключительной «фазе ремоделирования», после образования твердой рубцовой ткани, неинфарктный миокард рекрутирует все больше воспалительных клеток [47]. Эта хроническая активация цитокинов и инфильтрация миокарда воспалительными клетками также могут быть обнаружены у пациентов с СН. Иммунная система может играть двойную роль: хроническое провоспалительное состояние запускает патологическое ремоделирование, тогда как проангиогенные факторы могут способствовать заживлению.

Кроме воспаления, еще одним основным фактором, определяющим ПРС, является время и эффективность коронарной реперфузии и последующая за ней в ряде случаев микроваскулярная обструкция [52, 53, 54]. Терапевтическим окном, в течение которого реваскуляризация миокарда предупреждает трансмуральное повреждение, считается 60 минут от начала ИМ. Далее, с каждым часом частота нежелательных событий начинает прогрессивно расти по причине развития реперфузионно-ишемического повреждения – микроваскулярной обструкции и геморрагического пропитывания, способствующих дальнейшему расширению зоны некроза [55]. В результате даже в случае своевременного и адекватного лечения ИМ у большинства пациентов в отдаленном постинфарктном периоде сохраняется высокий остаточный риск развития повторных ишемических событий, СН и внезапной сердечной смерти [4, 56].

Первые исследования, направленные на изучение особенностей изменения структурно-функциональных характеристик ЛЖ, были инициированы в начале

внедрения ЧКВ в клиническую практику. При этом существенного снижения частоты неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, степени дилатации ЛЖ и нежелательных событий при наблюдении в условиях тактики первичного ЧКВ не выявлено [38, 57]. Результаты более поздних исследований остаются противоречивыми. К примеру, в работе Bijl P, et al (2020) через год после первичного ИМпСТ ремоделирование по патологическому типу зарегистрировано у половины больных (48%), однако за наблюдаемый отрезок времени разницы в частоте смертности в группах не показано, кроме большей частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН у пациентов с дезадаптивным вариантом ремоделирования. При этом к годовому визиту в обеих группах отмечается улучшение контрактильной функции ЛЖ в виде прироста ФВ ЛЖ [58]. Одноцентровое исследование PRESERVATIONI (2020) также демонстрирует значимую дилатацию ЛЖ в течение года у пациентов, пролеченных по современным стандартам. Большой процент пациентов с обратным ремоделированием к месячному визиту после индексного события авторы объясняют восстановлением функции оглушенного миокарда [59].

В России, по сравнению с зарубежными странами, все еще сохраняется проблема отсутствия своевременного ЧКВ ввиду территориальных особенностей регионов. К примеру, в работе Oleynikov, et al. (2022) показан высокий процент фармакоинвазивной стратегии лечения ИМ (54%) и позднего поступления в ЧКВ-центр. При этом за 48 недель наблюдения ремоделирование по дилатационному типу развилось у половины пациентов, а также имеет место сохранение ассоциации с более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной группы больных (в 8,5 раз выше) [60].

Таким образом, несмотря на широкое внедрение первичного ЧКВ при ИМпСТ в клиническую практику, доля больных с патологическим ремоделированием ЛЖ все еще остается высокой. Исследований, анализирующих изменения характера постинфарктного ремоделирования ЛЖ в условиях современного лечения ИМ по сравнению с предыдущими периодами, практически нет. Хотя основной целью современного лечения пациентов с

ИМпСТ является своевременное устранение окклюзии в ИСКА, критически важной также считается интенсивная воспалительная реакция, которая усиливает миокардиальное повреждение [17, 18]. Таким образом, первоначальное ишемическое повреждение и последующая воспалительная реакция являются двумя предикторами неблагоприятного варианта ПРС. При этом, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические доказательства взаимодействия между воспалением и ремоделированием, в настоящее время не существует специфических маркеров воспаления, используемых в стандартном обследовании пациентов с ИМпСТ [61, 62].

1.2 Клеточно-молекулярные основы постинфарктного повреждения сердца

Постинфарктное ремоделирование миокарда является сложным процессом, в основе которого лежат некроз и апоптоз кардиомиоцитов, митохондриальная дисфункция, иммунное воспаление, фиброз, оксидативный стресс и ишемия [63]. Вследствие острой гипоксии происходит необратимое повреждение ткани сердца, что, в свою очередь, запускает при участии внутриклеточных сигнальных путей каскад изменений геномной экспрессии. Это приводит к нарушению структуры и геометрии сердца (дилатация камер и истончение стенок, сферификация ЛЖ, увеличение массы миокарда) [64, 65]. На сегодняшний день известно, что хроническое иммунное воспаление является не только универсальной биологической реакцией в ответ на повреждение клеток, но и молекулярно-клеточной основой для патологического ремоделирования сердца (ПРС). При ИМ некроз кардиомиоцитов и деградация межклеточного матрикса сопровождаются высвобождением эндогенных молекул (митохондриальная ДНК, белки группы высокой мобильности, внеклеточная РНК, IL-1 α и др.), действующих как сигналы опасности (DAMP – danger-associated molecular patterns), которые привлекают иммунные клетки в зоне инфаркта, формируя физиологический воспалительный ответ [66, 67]. Инициация данного процесса происходит посредством согласованного действия нескольких механизмов и включает активацию врождённого иммунитета через Toll-подобные рецепторы, системы комплемента

и продукцию активных форм кислорода. Таким образом, данный механизм приводит к высвобождению различных провоспалительных медиаторов (цитокины и хемокины), вызывая интенсивную воспалительную реакцию, направленную на утилизацию в поврежденном участке сердца погибших клеток, фрагментов межклеточного матрикса, тем самым создавая необходимые условия для регенерации миокарда [67, 68]. Вместе с тем при переходе от фазы воспаления к фазе репарации множество иммунных клеток начинают принимать участие в подавлении и сдерживании воспалительной реакции путем секреции противовоспалительных медиаторов, таких как IL-10, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и сосудистого эндотелиального фактора роста [67, 68, 69]. Все этапы ПРС, начиная с гибели кардиомиоцитов, воспаления и последующей деградации внеклеточного матрикса с формированием грануляционной ткани, регулируются цитокинами, хемокинами и факторами роста. При этом нарушение регуляции и дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов может оказывать отрицательное влияние на процессы заживления поврежденного миокарда и последующего ремоделирования сердца [70]. Дисрегуляция, пролонгированное и чрезмерное воспаление приводит к гибели жизнеспособных кардиомиоцитов, чрезмерной деградации межклеточного матрикса, усилению фиброза и развитию ПРМ [64]. Данное состояние развивается у 30–35% пациентов, несмотря на адекватную реваскуляризацию ИСКА, и может привести к формированию аневризмы и разрыву сердца [71].

Цитокины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем. Во многих случаях они проявляют себя как факторы аутокринной регуляции; их выработка обусловлена не только особенностями течения заболевания, но и генетически детерминирована. Показано, что риск развития как собственно острого коронарного события, так и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [67, 19]. В индукции повреждения сосудистой стенки важная роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как IL-1 β , IL-6, IL-8 и трансформирующему фактору роста- α (TNF- α), которые

стимулируют продукцию кардиомиоцитами межклеточных молекул адгезии, направляя в атеросклеротическую бляшку клетки общевоспалительного назначения (макрофаги, нейтрофильные гранулоциты). При этом запускаются процессы дестабилизации атеросклероза коронарных артерий путем активации воспаления в атероме [68, 69]. Каскаду индукторов воспаления противостоит система защиты эндотелия, связанная с выработкой противовоспалительных цитокинов, таких как TGF- β , IL-10, IL-4 [72]. При неблагоприятном течении ИМ длительно сохраняются повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и др.) и сниженная секреция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) [70, 73].

1.2.1 Роль биомаркеров в восстановительной постинфарктной регенерации миокарда и развитии патологического ремоделирования сердца у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

TRAIL

В последнее время все больше данных, свидетельствующих о ключевой роли представителей семейства TNF в реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда [74]. На сегодняшний день существуют несколько маркеров апоптоза, концентрации которых можно измерить в периферической крови, такие как Fas, TRAIL (связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз) и фактор некроза опухоли- α [75, 76].

Рецептор TRAIL (TRAILR2), который был впервые идентифицирован Wiley et al. (1995), экспрессируется на моноцитах и макрофагах, а также на гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах [77]. Связывание TRAIL с его рецепторами индуцирует плеiotропные реакции, включая активацию внутриклеточных апоптотических сигнальных каскадов, приводя к гибели клеток или запуская воспалительную реакцию посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B [77, 78, 79]. В патогенезе ССЗ уровень и скорость продукции TRAIL могут играть амбивалентную роль, в

некоторых случаях оказывая протективное действие, а в других – повреждающее [80, 81].

Результаты изучения прогностической роли TRAIL при ИМ противоречивы [78], а работы по влиянию TRAIL на ПРС отсутствуют. В большинстве клинических исследований у пациентов с ИМпСТ низкие значения TRAIL ассоциировались с неблагоприятным прогнозом. При этом его прогностическое значение не показывает связи с возрастом, ФВ ЛЖ, уровнем тропонина I и NT-pro-BNP [76]. Teringova et al предполагают, что высокий уровень TRAIL оказывает протективное действие в ранние сроки после ИМ [82]. Напротив, в исследовании при дилатационной кардиомиопатии концентрация TRAIL в плазме крови была повышена у мужчин с дилатационной кардиомиопатией и положительно коррелировала с конечным диастолическим диаметром ЛЖ [83].

В недавно проведенном исследовании, в котором изучено прогностическое значение 173 биомаркеров у пациентов с ИМ как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде, рецептор TRAIL оказался единственным маркером, предсказывающим одновременно смертность от всех причин и госпитализацию по поводу СН [77].

На мышинной модели показано его как прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, так и опосредованное, через активацию рекрутирования лейкоцитов, миграцию макрофагов, экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда, что приводило к усилению интенсивности асептического воспаления в инфарцированном участке миокарда [84]. Wang Y., et al. (2020) выявили, что ингибирование сигнального пути TRAIL-DR5 ведет к ослаблению апоптоза кардиомиоцитов и воспалительной реакции, что проявляется уменьшением размера инфаркта и уменьшением интенсивности реперфузионно-ишемического повреждения [85]. В последующем Wang X., et al. (2024) обнаружили, что блокирование сигнального пути TRAIL-DR5 не только снижает факторы адгезии и хемотаксиса, снижая инфильтрацию нейтрофилов, но и препятствует

образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек, также подавляет экспрессию генов провоспалительных факторов IL-1b и TNF- α , CXCL15 [79].

VEGF-D – сосудисто-эндотелиальный фактор роста-D

Семейство VEGF включает четыре различных изоформы: VEGF-A, B, C, D, каждая из которых, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, реализует свои функции: ангио-лимфопротекция, фиброгенез и подавление апоптоза. Описано, что при ИМ указанные изоформы отличаются между собой разными пространственно-временными характеристиками. В частности, в первые часы и дни ИМ усилена преимущественно экспрессия VEGFA, затем в последующие дни и в отдаленном периоде – VEGFD, которому отводится функция регуляции лимфоангиогенеза, фиброгенеза и апоптоза [86]. Ishikawa Y., et al. одни из первых описали особенности лимфатической системы сердца на различных стадиях постинфарктной регенерации миокарда. Авторами было показано, что новообразованные лимфатические сосуды сначала появляются на ранних стадиях грануляции, впоследствии увеличиваются на поздних стадиях и сохраняются до фазы рубца [87].

Известно, что лимфоангиогенез способствует своевременной элиминации избытка медиаторов воспаления и тем самым ослабляет интенсивность воспаления в миокарде. Одним из ключевых регуляторов данного процесса является VEGF-D. На мышинной модели подавление лимфопротекции через блокирование рецепторов VEGFR3 приводило к уменьшению лимфы, усилению воспаления, гипертрофии и периваскулярному фиброзу миокарда, а также формированию неблагоприятного ремоделирования и прогрессированию систолической дисфункции сердца. Кроме того, подавление лимфоангиогенеза ассоциировалось меньшей степенью макрофагальной инфильтрации в ткани миокарда [88, 89].

GM-CSF

GM-CSF – провоспалительный цитокин, член семейства колониестимулирующих факторов роста, участвующий в генерации моноцитов, макрофагов, дендритных клеток и полиморфноядерных фагоцитов (нейтрофилов

и эозинофилов) [90]. GM-CSF регулирует множество клеточных процессов, основными из которых являются активация миелоидных клеток, дифференцировка моноцитов в макрофаги и их поляризация по M1-фенотипу [56, 91]. При этом активированные GM-CSF макрофаги являются источником синтеза TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-23 и IL-12 [92].

Уровень GM-CSF в сыворотке повышается у пациентов с ИМ, коррелируя с тяжестью острой СН и последующим сердечным ремоделированием [93], тогда как экзогенное введение GM-CSF усугубляет СН [94]. Anzai A., et al. (2017) в своей работе показали, что GM-CSF стимулирует рекрутирование лейкоцитов в зону инфаркта посредством продукции хемокинов, привлекающих нейтрофилы и моноциты [56]. Так же есть работы, где показано, что GM-CSF замедляет процесс репарации миокарда через стимуляцию костного мозга. В некоторых экспериментальных работах показано подавление под действием GM-CSF синтеза коллагена в поврежденных тканях [95]. На сегодняшний день данный биомаркер является одним из центральных цитокинов при COVID-19 и изучается в качестве потенциальной терапевтической мишени при данном заболевании в исследовании MASHCOVID-19, в котором показано сильное провоспалительное свойство GM-CSF [92].

CCL11

CCL11 – основной хемотаксический и активирующий фактор для эозинофилов, действие которого реализуется через хемокиновый рецептор-3 (CCR3). В ответ на действие TNF- α и IL-1 β , CCL11 стимулирует миграцию эозинофилов, Th2-клеток, нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, а также прогениторных (стволовых) клеток из костного мозга в циркулирующую кровь. Поскольку CCL11 участвует в привлечении эозинофилов, установлена его связь с клиническими состояниями, связанными в первую очередь с аллергией, такие как бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания, а также с воспалительными заболеваниями, например, атеросклерозом. Последнее связано с модуляцией CCL11 макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CCR3, что, в свою очередь, способствует привлечению и активации

клеток воспаления в атерому [96, 97]. Кроме этого, CCL11 стимулирует миграцию гладкомышечных клеток из медиа в интиму. Считается, что этот механизм влияет на прогрессирование атеросклеротических бляшек и образование рестеноза [98].

Влияние CCL11 на характер и тяжесть течения ИМ в настоящее время является малоизученным, а исследования при ПРС вовсе отсутствуют. Результаты некоторых работ показывают, что сердечные макрофаги и фибробласты являются основными клетками, продуцирующими CCL11, который регулирует процесс рекрутирования эозинофилов в ткани сердца [99]. Предполагается возможная роль CCL11 в эозинофил-зависимом репаративном ответе при постинфарктной восстановительной регенерации миокарда на основании результатов, полученных у пациентов с кардиогенным шоком [100].

Эозинофилы в последнее время являются предметом научного интереса при постинфарктном воспалении и репарации. В нескольких работах выявлена ассоциация низких значений эозинофилов в крови первые сутки ИМ с неблагоприятными исходами [101, 102, 103]. Учитывая то, что CCL11 является основным хемоаттрактантом, участвующим в регуляции мобилизации и транспорта эозинофилов, его связь с процессами заживления ИМ может иметь большое значение.

CCL22

CCL22 – макрофагальный хемокин, синтезирующийся преимущественно моноцитарными M2-макрофагами и способствующий миграции, а также рекрутированию моноцитов в зону воспаления. В иммунных реакциях CCL22 является мощным хемоаттрактантом для моноцитов, дендритных клеток, Th-1 CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также для естественных клеток-киллеров, экспрессирующих рецептор CCL22 CCR4 [104]. Помимо этого, данный хемокин через рецептор CCR4 может индуцировать хемотаксис эозинофилов и способствовать их накоплению в зоне воспаления [105]. Также описано, что GM-CSF является ключевым индуктором синтеза CCL22 [106]. Известно, что нарушение регуляции воспалительного ответа, связанного с Th-1-клетками, имеет тесную связь с развитием и прогрессированием ССЗ, однако роль хемокинов,

участвующих в привлечении данных клеток в очаг воспаления, до сих пор не полностью раскрыта.

1.2.2 Е-селектин в регенерации сердца после острого инфаркта миокарда

Селектины – семейство молекул клеточной адгезии, занимающих одно из ключевых мест в воспалении. Молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением, высвобождаемые из некротизированных клеток, активируют эндотелий и молекулы клеточной адгезии (селектины), способствующие адгезии и «скатыванию» лейкоцитов по эндотелию, способствуя их экстравазации в зону инфаркта. При этом чрезмерное накопление нейтрофилов связано с увеличением продолжительности ишемического повреждения и влиянием на процесс поляризации макрофагов [107, 108].

В ряде экспериментальных исследований показано, что применение моноклональных антител против селектинов на модели ишемии/реперфузии сопровождается меньшей инфильтрацией нейтрофилов и уменьшением очага некроза [19, 109]. Недавно разработано и продемонстрировано на мышинной модели кардиопротективное действие селектин-таргетной молекулы (DS-IkL), препятствующей захвату и адгезии нейтрофилов эндотелием. У мышей, получавших DS-IkL непосредственно после эпизода ишемии/реперфузии и через 24 часа, наблюдалось снижение экстравазации нейтрофилов, накопления макрофагов, пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, а также степени фиброза по сравнению с контрольной группой. При этом более стабильное связывание DS-IkL наблюдалось с Е-селектином. Взаимодействуя с селектинами, DS-IkL может одновременно защищать от образования тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов [110]. Существуют и другие экспериментальные работы по включению с помощью генной инженерии селектин-связывающих сиалофукосилированных лигандов стволовых клеток для их удержания и улучшения имплантации [111].

Таким образом, резюмируя вышесказанное, на сегодняшний день появляется все больше данных, свидетельствующих о важной роли гликанов в

каждой из фаз асептического воспаления, начиная с ранней стадии атерогенеза и заканчивая инициацией рекрутирования циркулирующих иммунных клеток в некротизированный участок миокарда при постинфарктной восстановительной репарации сердца.

1.3 Молекулярно-генетические аспекты постинфарктного ремоделирования сердца: анализ генов про- и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста при остром инфаркте миокарда

Синтез цитокинов контролируется генетическими факторами, и определенные однонуклеотидные полиморфизмы в генах, связанных с цитокинами, связаны с высокой или низкой продукцией цитокинов. Генетические полиморфизмы, связанные с чрезмерным продуцированием и высвобождением этих цитокинов, могут вносить значительный вклад в развитии ПРМ.

Так, недавно была обнаружена ассоциация изоформы D сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF-D) и полиморфных вариантов его гена с неблагоприятным прогнозом после острого коронарного события [112]. VEGF-D является одним из основных регуляторов лимфоангиогенеза, фиброгенеза и апоптоза. Считается, что подавление лимфоангиогенеза при ИМ замедляет элиминацию маркеров воспаления, связано с большей макрофагальной инфильтрацией и способствует затяжному течению воспаления [87, 113].

Ранее, в проведенном научным коллективом НИИ Кардиологии Томского НИМИЦ исследовании, установлена прогностическая роль интерлейкина-10 (IL-10), фактора роста фибробластов (FGF) и сосудисто-эндотелиальных факторов роста (VEGF) в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с ИМпСТ [114]. Таким образом, представляет интерес изучение генетических механизмов, в частности полиморфизмов генов белков, показавших свое значение в ПРС.

1.3.1 Полиморфизмы генов про-и противовоспалительных цитокинов при постинфарктном remodelировании сердца у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Провоспалительные цитокины

IL-6 – плейотропный цитокин, имеющий про - и противовоспалительную активность. IL-6 способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, регулирует экспрессию молекул клеточной адгезии (Е-селектинов) и индуцирует синтез хемотаксического белка моноцитов, медиатора, необходимого для высвобождения других цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , впоследствии усиливающих воспалительную реакцию [115, 116, 117]. Также IL-6 активирует эндотелий, усиливает рекрутирование лейкоцитов в сосудистой стенке и пролиферацию гладкомышечных клеток, способствуя тем самым прогрессированию роста атеросклеротической бляшки и ее дестабилизации. Противовоспалительное действие IL-6 заключается в блокировании апоптоза кардиомиоцитов [118, 119].

Ген IL-6 локализован в хромосомном сегменте 7p21 и состоит из пяти экзонов. Полиморфизмы *IL6* и их связь с ССЗ достаточно хорошо изучены, при этом большое количество работ посвящено поиску их ассоциации с развитием и прогрессированием ИБС. Так, наиболее изученный генетический вариант *IL6* представляет собой замену гуанина на цитозин в промоторном регионе -174 G/C (rs1800795). Данный полиморфный вариант *IL6* может менять скорость транскрипции гена и, соответственно, сывороточный уровень самого цитокина в плазме крови. Известно, что rs1800795 является наиболее рисковым в отношении ССЗ. Существуют данные о его связи с повышенной сосудистой жесткостью, нарушением функции левого предсердия и более выраженными диастолической и систолической дисфункциями ЛЖ [120, 121, 122]. В существующей литературе данные в отношении взаимосвязи rs1800795 и риском ИМ противоречивы. Bennermo M., et al. (2011) при изучении уровня IL-6 в плазме крови и его корреляции с традиционными факторами риска ИБС, генотипом по rs1800795 и

хронической персистирующей инфекцией у пациентов с ИМ не выявили значимой зависимости уровня IL-6 от генотипа -174 G/C [123]. Вместе с тем в исследовании Schulz S., et al. (2023) у пациентов с ИБС выявлена корреляция сывороточного значения IL-6 с генотипом CC по rs1800795: более высокий уровень зарегистрирован у пациентов с генотипом CC. Помимо этого, показана ассоциация генотипа CC по rs1800795 с частотой неблагоприятных событий в течение 10 лет наблюдения [122]. Противоречивыми являются также результаты мета-анализов. В частности, работа Zhou J., et al. (2016), в которой было включено 9 исследований, ассоциации полиморфизма G/C с ИМ не показала [118], в то же время мета-анализ 11 исследований Jin Y., et al. (2014) подтверждает наличие ассоциации полиморфизма G-174C с повышенным риском развития ИМ [117]. В данном исследовании также проанализирован полиморфизм G-574C, однако влияния аллеля C на повышение риска ИМ не найдено. Таким образом, авторы предполагают, что генотип CC IL6 -174 G/C может выступать как потенциальный биомаркер выявления риска развития ИМ [117]. В некоторых работах показано преобладание генотипа -174 CC в группе пациентов с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и ИМ [116]. Кроме того, Biswas S., et al. было описано синергетическое действие генов IL-6 (-174 G/C), TNF- α (-308 G/A) и IL-10 (-592 C/A), их прямая корреляция с сывороточным уровнем изученных цитокинов и связь с ИмпСТ. Также выявлена ассоциация вариантов -174 CC (IL6), -308 AA (TNFA) с повышенным уровнем IL-6, TNF- α и ИмпСТ [121].

Описана взаимосвязь генотипа CC IL6 в позиции -174 с высокой частотой смерти от кардиальных причин у пожилых пациентов в течение одного года после ИМ [122, 124]. Результаты исследований последних лет подтверждают наличие связи генотипа CC в позиции -174 с уровнем самого цитокина, частотой ИМ и неблагоприятными исходами у пациентов с ИБС [122, 125].

TNF- α – один из ключевых провоспалительных медиаторов иммунного и воспалительного ответа, участвующий в прогрессировании ИБС и СН. Чрезмерная экспрессия цитокина и активация его рецепторов сопряжены с морфологическими (гипертрофия, фиброз, апоптоз) и структурными изменениями

сердца (дилатации ЛЖ и его дисфункции), при этом более низкая концентрация является протективной [120, 126, 127]. Доказано, что повышенный уровень TNF- α у здоровых пациентов, преимущественно у лиц мужского пола, выступает прогностическим признаком риска ССЗ и коррелирует с нарушением функции сердца, развитием СН, а также с увеличением частоты неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелой формой СН. Известно, что TNF- α может менять обмен липидов, приводя к атерогенной дислипидемии, способствовать развитию инсулиновой резистентности и гиперкоагуляционному состоянию крови за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена. Помимо этого, данный цитокин контролирует функцию эндотелиальных клеток, индуцируя выработку и активацию лейкоцитов, факторов роста, хемоаттрактантов и молекул адгезии, таких как молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1), адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и Е-селектина, которые играют важную роль в патогенезе атеросклероза и ИБС [128, 129].

Ишемия миокарда сама по себе способствует повышению экспрессии гена TNF- α . Ген *TNF* расположен в локусе 6p21.3 в регионе генов главного комплекса гистосовместимости III класса. Уровень белка TNF- α зависит от полиморфизма промоторного региона гена, и известно более 30 полиморфных вариантов гена. На сегодняшний день наиболее изученными вариантами являются G-238A (rs361525), G-308A (rs1800629) и C-857T (rs1799724) [130, 131]. При этом наибольший исследовательский интерес среди ученых имеет rs1800629, так как установлена его зависимость от генотипов -308 G/A экспрессии гена как на уровне мРНК, так и белкового продукта в плазме крови, что связано с изменением активности промотора [132]. Данный маркер (rs1800629) активно привлекается к ассоциативным исследованиям ССЗ, ассоциации выявлены с ИБС, ИМ, неблагоприятным течением СН, повторными коронарными событиями и СД [121, 126, 129, 133]. Так, например, в работе Biswas S., et al. (2014) гомозиготные носители редкого аллеля А rs1800629 в гене *TNF α* отличались значимо высокой концентрацией уровня TNF- α в крови и ассоциировались с более высоким риском в отношении развития ИмпСТ [121]. Тем не менее результаты подобных

исследований в целом нередко противоречивы: в одних исследованиях ассоциация подтверждается [134], в других – нет [131]. Существуют исследования, показывающие наличие таких ассоциаций только у мужчин [126]. В мета-анализе Hua X.P., et al. (2015) показана значимость rs1800629 для риска развития ИМ [131]. Отечественные ученые показали отсутствие ассоциации полиморфизма rs1800629 с неблагоприятными событиями через 2 года после ИМ [135].

IL-1 β – это цитокин, регулирующий множество биологических сигналов, которые являются важными составляющими воспалительной реакции, а именно: индуцирование выработки других цитокинов, металлопротеиназ, молекул адгезии, усиление агрегации моноцитов и лимфоцитов, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток, а также участие в процессе роста клеток и восстановления тканей [136, 137]. Существуют данные о том, что IL-1 β стимулирует синтез тканевого фактора моноцитами и клетками эндотелия, что, в свою очередь, активирует каскад коагуляции и тромбообразования [138]. Доказано, что IL-1 β играет ключевую роль в атерогенезе и прогрессировании ИБС [139].

Ген *IL1 β* расположен в регионе 2q14.1, наиболее активно изучены три функционально значимых полиморфизма: SNP -511C/T (rs16944), -31 и +3954 (rs1143634) [140, 71].

В ассоциативном исследовании Mahmoudi M.J., et al. (2016) в группе иранских пациентов выявлена связь минорного аллеля C и генотипа CC rs16944 с риском развития ишемической ХСН [137]. Связь rs16944 с концентрацией белка показана у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом моложе 45 лет, уровень IL-1 β был значимо выше у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа TT [141]. В некоторых исследованиях сообщается, что экспрессия IL-1 β повышена в первые часы ИМ [136].

Наличие ассоциации rs1143634 (+3954C/T) с предрасположенностью к ИМ подтверждается в мета-анализе 9 исследований (преимущественно в европейской популяции) [136]. Ассоциаций -31 T/C (rs1143627), -511 C/T (rs16944), -1464 G/C

(rs1143623) и -3737 C/T (rs4848306) в гене *IL1β* с ИМ у датских пациентов не обнаружено [142].

Лимфотоксин-α (LTA) – провоспалительный цитокин из семейства TNF, который синтезируется преимущественно лимфоцитами в ответ на клеточное повреждение и известен как один из самых ранних цитокинов, активирующих цитокиновый каскад путем индуцирования интерлейкина-1 и других медиаторов, таких как молекулы клеточной адгезии при воспалении [143].

Ген *LTA* находится в регионе 6p21 шестой хромосомы и экспрессируется в атеросклеротических бляшках. Результаты исследований по связи наиболее распространенных полиморфных вариантов *LTA* – A252G (rs909253) в интроне 1, G10A (rs1800683) в экзоне 1 и C804A (rs1041981) в интроне 1 – с риском развития и течения ИМ оказались противоречивыми [143, 144, 145]. Вместе с тем мета-анализ продемонстрировал связь *LTA* A252G и C804A с повышенным риском ИМ, а также значительное увеличение риска ИМ при наличии полиморфизма G10A, но только в азиатских популяциях [146].

В гене *TRAIL*, который может влиять на процессы постинфарктного ремоделирования, описано несколько полиморфных вариантов: 4 SNP в 5'-регуляторной области, 2 SNP в экзонах и 5 SNP в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR). Последнее обладает существенным влиянием на регуляцию гена [131]. Большое количество исследований посвящено поиску связи полиморфизмов генов *TRAIL* с онкологическими заболеваниями, также показана ассоциация с рассеянным склерозом (rs1131580), дегенерацией межпозвонковых дисков (rs1131580), сахарным диабетом 2 типа (rs1131580) [131, 147, 148]. Работ, посвященных изучению связи полиморфных вариантов *TRAIL* с ССЗ, не найдено.

Ген *SELE*, который кодирует синтез Е-селектина, расположен на хромосоме 1q22-q25 и состоит из 13 экзонов. Наиболее изученным полиморфизмом *SELE* в отношении риска ИБС является 128Arg. С риском развития ИМ были связаны rs5361 (561 A/C) и G98T (rs1805193) [149]. Полиморфизм в нуклеотиде 7170 G > C в области экзона 4 может существенно влиять на исход сердечно-сосудистых заболеваний [149].

Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (IL-10) секретируется Th₂-лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками. Эффект его заключается в подавлении активности макрофагов, NK-kB и продукции ими провоспалительных цитокинов, в стимуляции синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами, а также в угнетении синтеза фибриногена и адгезии липопротеинов низкой плотности к сосудистому эндотелию. Более высокий уровень IL-10 в крови сопряжен с благоприятным (неосложненным) течением атеросклероза и уменьшением тканевого повреждения [115, 150].

Ген *IL10* локализован в хромосоме 1 в регионе 1q31-32. В промоторе гена изучены три маркера: -1082 G/A (rs1800896), -819 C/T (rs1800871) и -592 C/A (rs1800872). В мета-анализе 14 исследований «случай-контроль» (суммарно 5006 индивидов в группе «случай» и 3968 в группе «контроль») показано, что полиморфизм гена -1082 G/A связан с потенциально высоким риском развития ИБС, особенно у лиц европеоидной расы [151], этот факт находит подтверждение и в более поздних мета-анализах [152]. Olivieri F., et al., обобщая результаты более ранних исследований, заключают, что у пациентов с ОКС сывороточный уровень IL-10 ниже, чем в контроле, и обратно коррелирует с частотой сердечно-сосудистых событий. При этом повышение уровня IL-10 зависит от генотипов rs1800896, в частности, носительство гомозиготного генотипа GG сопровождается лучшим контролем воспалительного ответа и снижением риска атерогенных осложнений [115]. Итальянские исследователи, сравнивая группы долгожителей, лиц среднего возраста и пациентов с ИМ, выявили, что генотип GG (-1082 G/A) с наибольшей частотой регистрируется в группах долгожителей, а генотип AA – у пациентов с ИМ [153]. Biswas S., et al. (2014) показали, что вариант -592 C/A в *IL10* ассоциирован с развитием ИМ ($p = 0,014$), однако в модели многомерного анализа эта ассоциация не подтверждается ($p = 0,373$) [121].

Бернс С. и соавторы (2017) в своем анализе ассоциации переменных сайтов *IL10* -1082 G/A и -592 C/A показали, что носительство генотипа CC rs1800872 (-592 C/A) может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного

течения у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в течение одного года наблюдения. В этой же работе демонстрируется более высокое значение сывороточного уровня IL-10 у носителей генотипа AA rs3024491 по сравнению с генотипами CA и CC [154]. В исследовании китайских ученых Wang S., et al. (2015) выявлена связь полиморфизма rs3024491 с предрасположенностью к ИМ [155].

Кроме того, также ассоциацию полиморфизма 1082 G/A и предрасположенности к ИМ показали отечественные исследователи Голышко В. С. и соавторы (2012). У носителей (контрольная группа) гетерозиготного генотипа GA rs3024491 уровень IL-10 в сыворотке крови был существенно выше, что предполагает протективное действие генотипа GA в позиции -1082 [156].

1.3.2 Полиморфизмы генов ангиогенных факторов роста при постинфарктном ремоделировании сердца у больных с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Фактор роста фибробластов -2

Фактор роста фибробластов -2 (FGF-2) является представителем семейства FGF, отличающийся высокой экспрессией в миокардиальной ткани. В исследованиях на модели ИМ блокирование FGF2 приводило к уменьшению пролиферации фибробластов, отложению коллагена и увеличению зоны некроза. Напротив, в условиях постинфарктной восстановительной регенерации миокарда введение FGF-2, как и его сверхэкспрессия, улучшало функцию ЛЖ, жизнеспособность кардиомиоцитов, уменьшало степень миокардиального повреждения миокарда и апоптоза, а также усиливало процесс ангиогенеза [157].

Ген *FGF-2* находится в локусе 4q25-q27. Полиморфизмы в промоторной части *FGF2* могут мешать взаимодействию транскрипционных факторов с сайтами их связывания или создавать новые транскрипционные сайты и, следовательно, влиять на уровень экспрессии гена *FGF-2* [158].

Большинство исследований по частотам распределения полиморфных вариантов *FGF2*, как и у большинства ангиогенных факторов роста, посвящены неопластическим заболеваниям. У пациентов с ИМ и с сопутствующим сахарным диабетом полиморфизмы -553 T/A, -834 T/A и -921 C/GFGF2 не были связаны с риском развития ИМ [158]. Исследований по выявлению взаимосвязи полиморфных вариантов генов с ПРС не найдено.

VEGFD

Известно, что полиморфизмы *VEGFD*, так и сывороточное значение VEGF-D, были независимо связаны с худшим исходом у пациентов с ОКС и хроническим коронарным синдромом [24]. Исходя из этого, исследование полиморфизма *VEGFD* у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца может открыть новые возможности для изучения особенностей восстановительной регенерации миокарда.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в настоящее время являются универсальной терапией для всех форм СН. Независимо от условий нагрузки, другие патофизиологические механизмы, такие как воспаление, метаболизм и фиброз, также способствуют патологическому ремоделированию ЛЖ. Поэтому разработка инновационных препаратов будет зависеть от тщательного определения новых целей за пределами этого, принимая во внимание, что могут быть большие межиндивидуальные различия в отношении патофизиологических механизмов. Например, в исследовании CANTOS предварительный отбор пациентов на основе СРБ был ключом к успеху. Следовательно, необходимо выявить новые суррогатные «биомаркеры», которые указывают на патомеханизмы ремоделирования ЛЖ.

Резюмируя вышеописанное, на сегодняшний день мы сталкиваемся с барьером в виде недостатка понимания сложных клеточно-молекулярных механизмов, протекающих при постинфарктной репарации миокарда, что, в свою очередь, приводит к отсутствию успеха в разработке новых диагностических и терапевтических подходов к ведению больных ИМ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В обсервационное исследование с 05.04.2019 по 05.10.2020 последовательно было включено 84 пациента (из них 58 мужчин, 23 женщины), поступивших с острым первичным ИМпСТ в блок интенсивной терапии (БИТ) отделения неотложной кардиологии (ОНК) (руководитель отделения – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Рябов В.В.) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН Попов С.В.). Диагноз ИМ был установлен на основании критериев Всемирной организации здравоохранения и в соответствии с действующими рекомендациями по ведению больных с ИМпСТ [159, 160]. За острое повреждение миокарда считали повышение и/или снижение уровня тропонина I выше 99-го перцентиля верхней границы нормы. Таким образом, диагноз ИМпСТ устанавливали при наличии острого повреждения миокарда в сочетании хотя бы одного клинического проявления острой гипоксии миокарда, а именно:

- симптомы ишемии миокарда: затяжной болевой синдром в грудной клетке продолжительностью более 20 минут;
- изменения на ЭКГ: элевация сегмента ST ≥ 1 мм в 2-х и более смежных отведениях и патологический зубец Q; впервые возникшая полная блокада левой ветви пучка Гиса.

Протокол исследования зарегистрирован в базе ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT042966253 и под названием SNP_1. Работа была одобрена локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, всеми пациентами было подписано добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Отдельно для проведения сравнительного анализа клинико-эхокардиографического портрета больных, находившихся на лечении в ОНК с интервалом двадцать лет была взята база данных пациентов (n=84) с диагнозом

первичный ИМпСТ, находившихся на лечении в ОНК НИИ Кардиологии с 1997-го по 1999-й год. Критерии включения и исключения пациентов в исследование соответствовали. Дизайн исследования представлен ниже на рисунке 1.

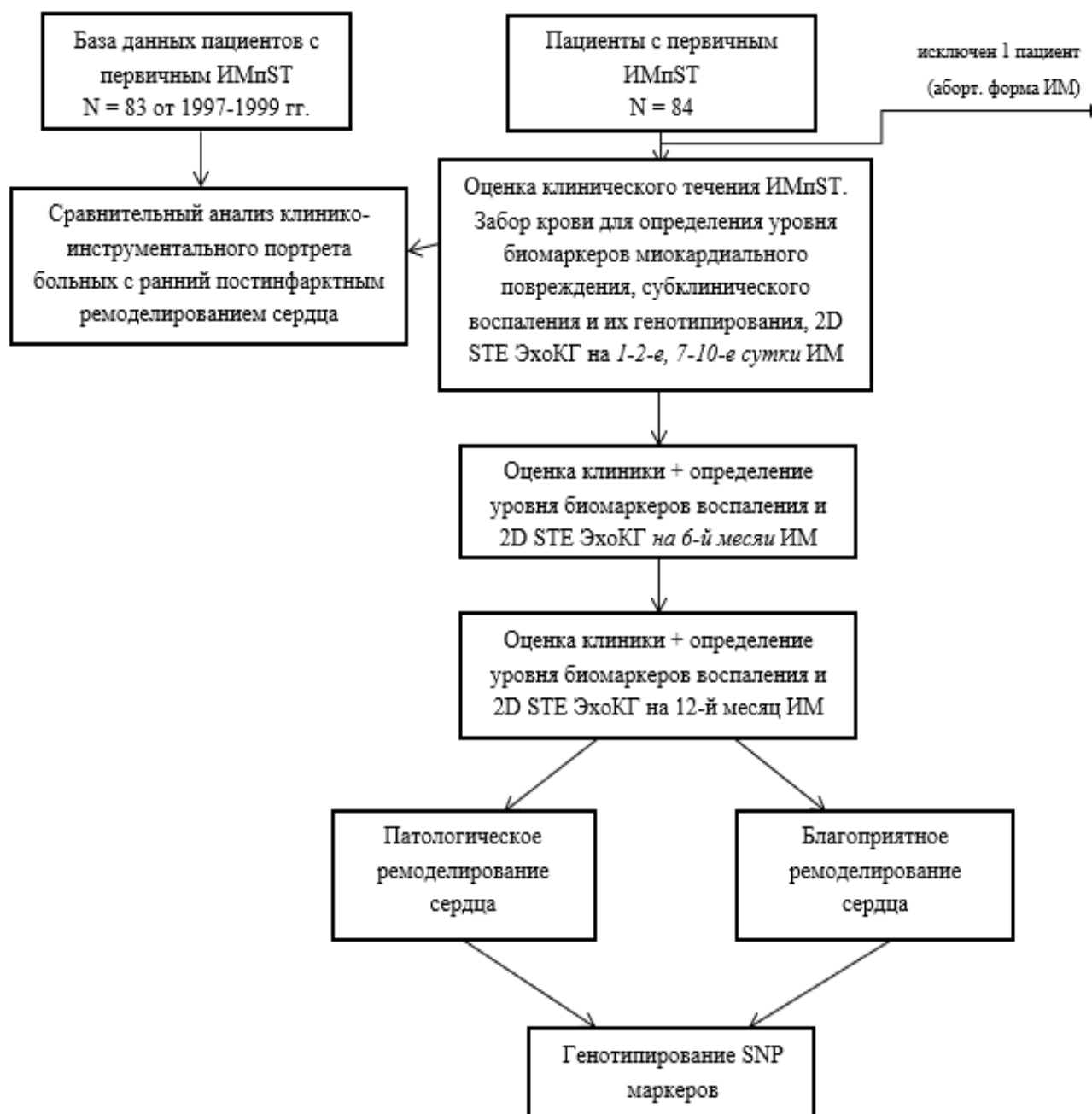


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;
2. Время поступления в БИТ ОНК не более 24 часов от начала манифестации симптомов ИМ;

3. Возраст пациента старше 18 лет;
4. Синусовый ритм на ЭКГ.

Критерии исключения:

1. Ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе;
2. Терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/час);
3. Выраженные когнитивные нарушения;
4. Тяжелые клапанные пороки;
5. Кардиогенный шок;
6. Отказ от участия в исследовании.

Средний возраст у пациентов составил $60,6 \pm 11$ лет. Все женщины находились в постменопаузальном периоде. Всем пациентам через 4 (3; 5,3) часа от момента начала клиники острой ишемии миокарда было выполнено ЧКВ. Методом экстренной реперфузии ИСКА в 47% случаев являлась тромболитическая терапия (ТЛТ) и 52% – первичное ЧКВ. Согласно рекомендации по лечению больных с ИМпСТ, в случае возможности транспортировки пациента в ЧКВ-центр в течение 120 минут с момента постановки диагноза ИМпСТ стратегией выбора реперфузионной терапии являлось первичное ЧКВ. В противном случае выполнялась тромболитическая терапия на уровне СМП с последующим выполнением ЧКВ в течение 2–24 часов при наличии ЭКГ-признаков реперфузии миокарда либо «спасительной» ЧКВ в случае неэффективности ТЛТ. Необходимо отметить, что ТЛТ выполнялась исключительно в рамках фармако-инвазивной стратегии лечения ИМ, только у одного пациента после неэффективной попытки реканализации ИСКА просвет артерии восстановлен внутривенным капельным введением стрептокиназы. Препаратом выбора на догоспитальном этапе (ДГЭ) являлась теноктеплаза (93%). Пациенты на ДГЭ после регистрации ЭКГ и установки предварительного диагноза ОКС с подъемом сегмента ST получали внутрь нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг) и ацетилсалициловой кислоты (250 мг), нитроглицерин (в форме таблеток либо спрея), внутривенно нефракционированный гепарин (НФГ)

в дозе 4 тыс. ед. либо эноксапарин в/в 30 мг (лицам моложе 75 лет), морфин 1%-1 мл и при наличии показаний проводился системный тромболизис.

Оценка эффективности ТЛТ проводилась на 60-й и 90-й минуте после введения фибринолитика. ТЛТ считалась эффективной при наличии не менее 2 косвенных критериев реперфузии ИСКА:

1) снижение сегмента ST на 50% и более от исходного уровня – обязательный критерий;

2) купирование или уменьшение интенсивности болевого синдрома в грудной клетке;

3) возникновение реперфузионных нарушений ритма сердца: желудочковая экстрасистолия, идиовентрикулярный ритм, неустойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков. После успешного тромболизиса ЧКВ в рамках фармако-инвазивной стратегии лечения ИМ проводилось в течение 2–24 часов от начала тромболизиса. У пациентов с отсутствием признаков реперфузии ИСКА проводилось «спасительное» ЧКВ.

После госпитализации в БИТ ОНК пациентам продолжалась внутривенная инфузия НФГ в дозе 12–15 ед/кг/час (максимум 1000 ед) через инфузомат с контролем степени антикоагуляции исследованием активированного частичного тромбопластинового времени через 3-6-12-24 часа после введения НФГ. Целевое значение АЧТВ – 50–70 сек (на 1,5–2,5 раза выше нормы). В случае выбора на ДГЭ эноксапарина продолжалось его п/к введение через каждые 12 часа в дозе 1 мг/кг. В стационаре продолжали внутренний прием клопидогреля в поддерживающей дозе 75 мг/сут, при отсутствии противопоказаний пациентам проводилась эскалация ДАТТ в виде назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в день или прасугреля 10 мг/сут через нагрузочную дозу 180 мг и 60 мг, соответственно. Помимо этого, в индивидуальном порядке были назначены β -блокаторы, блокаторы системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и статины. При наличии синдрома задержки жидкости к основной терапии добавляли диуретические

препараты. Частота назначения лекарственных препаратов отображена в таблице 1.

Всем пациентам с целью оценки структурно-функциональных характеристик и биомеханики сердца в 1–2 сутки болезни, через 7–10 дней, а также через 6 и 12 месяцев после перенесенного ИМ была выполнена трансторакальная двухмерная (2D) и доплер-эхокардиография на сканере GE Vivid E9 с ЭКГ-синхронизацией.

С целью изучения цитокинового профиля пациентов проводили исследование биомаркеров на аппарате Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation) с использованием диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (MerckKGaA, Milliplex, Darmstadt, Germany).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН.

2.2 Объект исследования и их клиническая характеристика

Основные клинико-демографические характеристики всех пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Основную часть участников исследования составили лица мужского пола. Соотношение лиц пожилого возраста и пациентов моложе 60 лет было 58 и 42% соответственно.

Наиболее распространенными модифицируемыми факторами риска ИБС среди пациентов были гипертоническая болезнь (93%), атерогенная дислипидемия (83%) и курение (58%) со средним общим стажем курения 30 (20; 43) лет. Сахарный диабет 2 типа был выявлен у 26% больных.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов (n=84)

Основные показатели	N/Me (Q25- Q75)	%
Средний возраст всех пациентов, М ± SD, годы	61 ± 10,7	
Средний возраст мужчин, М ± SD, годы	57 ± 10,2	
Средний возраст женщин, М ± SD, годы	68 ± 7,8	
Факторы риска ИБС		
Мужчины/женщина	58/26	69/31
Гипертоническая болезнь	78	93
Сахарный диабет	22	26,2
Курение (активное)	49	58
Дислипидемия	70	83
Ожирение	36	43
Наследственный анамнез	20	24
Коронарный стаж: отсутствует/до 1 года/годы	67 /8 /9	79/10/11
Предынфарктная стенокардия	28	33
0–3 часа/3–6 часов/более 6 часов	22 /48/14	26/57/17
Локализация: передний/нижний, боковой	42/42	50/50
1,2,3-х сосудистое поражение КА	19/35/30	23/42/36
ИСКА: ПНА/ПКА/ОА/ДА	40/31/12/1	48/37/41
Тяжесть ОЧН по T.Killip, I/II/III	63/12/9	75/14/11
GRACE, %	-	3 (1; 5)
CRUSADE, %	-	5,5 (4; 8,6)
Всего интервенционных вмешательств	84	100
Фармакоинвазивная стратегия:	41	49
тенектеплаза/стрептокиназа/пуролаза	38/2/1	93/5/2
Первичное ЧКВ	43	51
Спасительное ЧКВ	11	13
Отсроченное ЧКВ (позднее 24 ч после поступления в БИТ)	0	0
АД сист. Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅), мм.рт.ст при аоступлении	132 (110; 143,5)	
АД диаст. Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅), мм.рт.ст при поступлении	75 (66; 88,5)	
ЧСС, М±SD, уд. / мин при поступлении	76 ± 14	
Сопутствующие заболевания		
Эрозивно-язвенная болезнь желудка и ДПК	12	14
Заболевания гепатобилиарной системы	25	30

Продолжение таблицы 1

Основные показатели	N, Me (Q25-Q75)	%
Сопутствующие заболевания		
Заболевания органов дыхания	31	37
Аутоиммунные заболевания	4	5
Заболевания МВС	20	24
Инфекционные заболевания (вирусные гепатиты, сифилис)	3	4
ОРВИ в стационаре	7	8
Ранние осложнения ИМ		
Нарушения ритма сердца	26	31%
Острая аневризма ЛЖ	11	13%
Тромбоз ЛЖ	3	3,6%
Постинфарктная стенокардия	3	3,6%
Консервативная терапия в ранние сроки ИМ		
β-блокаторы	96%	
иАПФ/АРА	99%	
Блокаторы кальциевых каналов	19%	
Диуретики	37%	
Сердечные гликозиды	0%	
Пролонгированные нитраты	2,4%	
Статины	100%	
Тикагрелор	64%	
Клопидогрел	23%	
Прасугрел	13%	
Примечание. КА – коронарная артерия, ИСКА – инфаркт-ассоциированная коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ДА – диагональная артерия, ОСН – острая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДПК – двенадцатиперстная кишка, МВС – мочевыводящая система, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекц, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА - антагонистов рецепторов ангиотензина II.		

Большинство (83%) больных были доставлены в стационар не позднее 6 часов от начала клиники ИМ. Медиана времени поступления в БИТ ОНК – 4 (3; 5,3) часа. Экстренное инвазивное вмешательство было реализовано у всех больных, при этом соотношение частоты проведенного первичного ЧКВ и ТЛТ в рамках фармако-инвазивной стратегии лечения ИМ практически было

одинаковым: 51% и 49% соответственно. Средний риск внутригоспитальной смертности по шкале GRACE составил 3 (1; 5) %, средний риск кровотечений – 5,5 (4; 8,6) %.

Соотношение частоты встречаемости ИМ передней и задней стенки ЛЖ было одинаковым – по 50%. Наиболее часто, по данным инвазивной КАГ, диагностировалось двух- (42%) и трехсосудистое (36%) атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

Большая доля анализированных пациентов (79%) ранее не имели коронарный анамнез, и развитие первичного ИМпСТ явилось дебютом ИБС. Клиника нестабильной стенокардии в течение 7–10 дней до развития индексного события была описана у 33% больных. Данное состояние было интерпретировано как предынфарктная стенокардия.

Наиболее часто из ранних осложнений ИМ встречались: нарушения ритма сердца, ОН, острая аневризма левого желудочка и постинфарктная стенокардия. При этом на ЭКГ в половине случаев были зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы и в четверти случаев – пароксизмальная фибрилляция предсердий и желудочковая тахикардия. Острая аневризма ЛЖ диагностирована у 11 (13%) пациентов, из которых у трех пациентов с тромбозом ЛЖ. В отдаленном постинфарктном периоде трансформация в хроническую форму отмечена у 5 пациентов.

Медикаментозная терапия полностью отвечала требованиям действующих клинических рекомендаций по лечению больных с ИМ. Ацетилсалициловая кислота была назначена в 100% случаев, а препаратом выбора из блокаторов рецептора P_2Y_{12} тромбоцитов был тикагрелор (64%), который был назначен в основном в условиях стационара в рамках эскалации ДАТТ.

2.3 Клинические методы исследования

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение всего периода госпитализации и было продолжено в течение последующих 12 месяцев. По

истечении 6 и 12 месяцев больные были приглашены на контрольные очные визиты для оценки особенностей течения отдаленного постинфарктного периода.

У всех обследованных пациентов при поступлении в БИТ проводилась оценка антропометрических показателей (вес, рост, индекс массы тела по формуле Кетле).

При выписке из стационара по результатам теста 6-минутной ходьбы определялась степень толерантности к физической нагрузке. В зависимости от пройденной за 6 минут дистанции пациенты были отнесены к разным функциональным классам (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Из-за сложившейся эпидемиологической ситуации по причине распространения SARS-Cov-2 3-месячные визиты были отложены на 3 месяца. Во время контрольных очных визитов проводился подробный сбор жалоб, физикальный осмотр с поиском признаков синдрома задержки жидкости, оценка клинического состояния пациентов при помощи шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, в модификации Мареева В.Ю., 2000 г.), уточнялась степень приверженности к медикаментозной терапии. Наличие проявлений коронарной недостаточности – класс ФК выставляли на основании классификации Канадской ассоциации кардиологов. Учитывали развитие повторных сердечно-сосудистых событий, которые в последующем были определены как вторичные и комбинированные конечные точки постгоспитального периода:

- нестабильная (прогрессирующая) стенокардия;
- рецидивирующее течение ИМ – в случае развития ИМ в течение 28 дней с момента индексного коронарного события.
- повторный ИМ – развитие ИМ через 28 дней и более относительно первого ИМ;
- декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации либо добавления к терапии петлевых диуретиков;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- смерть от сердечно-сосудистой причины.

2.4 Методы диагностики инфаркта миокарда и объема ишемического повреждения

2.4.1 Электрокардиография

Регистрация ЭКГ проводилась в 12 общепринятых отведениях на аппарате ECG – 9020K Nihon Kohden (Япония). ЭКГ записывалась при поступлении в приемном покое и в БИТ, на 60-е, 90-е минуты ТЛТ, через 30 минут после ЧКВ, в последующем при отсутствии отрицательной динамики 1 раз в сутки в течение всей острой фазы ИМ, а также через 6–12 месяцев после выписки из стационара во время контрольного визита.

2.4.2 Лабораторная диагностика миокардиального повреждения и гемодинамического стресса

У всех пациентов во время стационарного наблюдения и на контрольных визитах через 6 и 12 месяцев проведен забор крови на рутинные общеклинические анализы, в которых анализированы показатели общевоспалительной реакции организма (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок), липидный спектр (триглицериды, общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП)), фильтрационная активность почек и функциональный статус печени. Сывороточный уровень кардиоспецифических ферментов был исследован через 6–12 часов, через 24 часа, на 3-е, 7-е сутки, на 6-й и 12-й месяцы ИМ. Были анализированы общая креатинфосфокиназа (КФК), сердечная фракция КФК МВ и высокочувствительный тропонин I. За верхнюю границу нормы КФК, МВ КФК условно принимали 99-й перцентиль от верхней границы нормы, в клинικο-диагностической лаборатории нашего центра для КФК – 183 Ед/л, КФК МВ – 25 Ед/л, тропонин I – 0,04 нг/л (пороговое значение для ОКС). В анализ были взяты максимальные значения ферментов, обращая внимание при этом на динамику повышения и скорость последующего закономерного снижения.

2.4.2.1 Методика определения натрийуретического мозгового N-концевого пропептида

Цельную кровь после забора центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Сыворотку крови размещали в пластиковые микропробирки типа «Эппендорф» с объемом 500 мкл, затем образцы замораживали и хранили при температуре минус 20°C до проведения анализа. Сывороточный уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в крови определяли иммуноферментным анализом с помощью панели Enzyme Immunoassay for the Quantative determination of NT-pro-BNP in human Serum and EDTA plasma на анализаторе «TriageMeter», Biosite, USA. Уровень порогового значения NT-proBNP в крови для диагностики ХСН считали >128 пг/мл у лиц с нормальной массой тела, а у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² пороговое значение вместо 125 пг/мл было снижено на 50% [161].

2.4.3 Инвазивная коронарография

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось ангиографическое исследование на ангиографической установке Axiom Artis (Siemens; Erlangen, Германия). Исследование проводили сотрудники отделения рентген-эндоваскулярных методов лечения под руководством заведующего отделением, к.м.н., Баева А.Е. Многопрофильная селективная КАГ и ЧКВ на коронарных артериях проводилась по методике М.Р. Judkins (1976) трансрадиальным доступом путем пункции под местной инфильтрационной анестезией раствором 0,5% новокаина правой лучевой артерии по Сельдингеру. Для профилактики спазма и тромбоза лучевой артерии применяли внутриартериальное введение смеси растворов НФГ в дозе 2,5–5 тыс. единиц, нитроглицерина либо 2,5 мг верапамила. Наиболее часто использовали йодсодержащие контрастные вещества – Оптирей и Омнипак. Стенозирующим атеросклерозом считали степень стеноза >50% по данным ангиографии. В

зависимости от варианта отхождения задней межжелудочковой артерии выделяли три типа кровоснабжения миокарда: правый, левый и сбалансированный.

В зависимости от результатов КАГ проводилась проводниковая механическая реканализация, тромбоаспирация и/или баллонная ангиопластика с последующим стентированием КА. Всем пациентам были имплантированы исключительно современные стенты II- и III-го поколения, выделяющие эверолимус («Xience Xpedition»), зотаралимус («Resolute Integrity») и сиролимус («Biomime», «Калипсо»). Для оценки степени восстановления коронарного кровотока до и после вмешательства использовали шкалу TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Согласно классификации, степень 0 соответствует отсутствию кровотока дистальнее места окклюзии; степень 1 – контраст проникает дистальнее места окклюзии, но не полностью заполняет артерию; степень 2 – контрастируется вся артерия полностью дистальнее места обструкции, но поступает медленнее; степень 3 – антеградный кровоток и вымывание контраста в дистальной и проксимальной части сосуда происходят с одинаковой скоростью.

Ни в одном случае не была использована оценка физиологии коронарного кровотока и внутрисосудистая визуализация.

2.4.4 Двухмерная трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная 2D эхокардиография с применением цветного, импульсного, постоянно-волнового доплеровских режимов с отслеживанием серых шкал выполнена в первые 48 часа и на 7–10 сутки болезни. Запись видеопетель была произведена на ультразвуковом аппарате GE Vivid E9 с синхронизацией ЭКГ на аппарате Bosotron-2 («Bosch+Sohn», Германия) с использованием матричного датчика с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S-D). Все исследования выполнялись у пациентов в горизонтальном положении с приподнятым головным концом на левом боку, правая рука располагалась вдоль тела. После исследования проводилось измерение артериального давления по Короткову, также фиксировалась ЧСС. Изображения не менее трех сердечных

циклов (частота кадров ≥ 60 /сек) в апикальной 2-х, 4-х, 5-камерной по длинной оси ЛЖ и парастернальной короткой позиции на базальном, среднем и апикальном уровнях были сохранены для последующей постпроцессинговой обработки в программе EchoPac 113 (EchoPac PC, Version 113, GE Healthcare). Обязательным условием к исследованию считали наличие синусового ритма на мониторе. Оценены значения глобальной деформации и ее скорости в продольном (GLS, %; SrL, с^{-1} или LSR), циркулярном (GCS, %; SrC, с^{-1} или CSR), радиальном (GRS, %; SrR, с^{-1} или RSR) направлении, также базальная (RotMV, $^{\circ}$), апикальная (RotApex, $^{\circ}$) ротация и скручивание (Twist) ЛЖ и скорости ротации. Вращение ЛЖ на базальном уровне в норме имеет движение по часовой стрелке и отрицательное значение, а на уровне верхушки движение направлено против часовой стрелки с положительным числовым значением, оба параметра измеряются в градусах. Скручивание ЛЖ определялось как абсолютная разница между значениями апикальной и базальной ротации. Изображения для оценки циркулярного и радиального стрейна получены из парастернальной короткой оси на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ, деформация в продольном направлении – из апикального доступа в 4-х, 2-х и 5-камерных позициях ЛЖ. Время закрытия аортального клапана определялось как конец систолы.

Объемные параметры и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценены согласно рекомендациям Американского и Европейского сообществ по количественной оценке камер сердца (АСЕ/ЕАСИ) [162]. ФВ ЛЖ и его объемы рассчитаны методом Симпсона. Под ранним неблагоприятным РЛЖ считался прирост КДО ЛЖ $\geq 15\%$ к 7 суткам от исходного значения, а позднее патологическое РЛЖ выражалось в увеличении КДО ЛЖ к 3-м, 6-ти и 12 месяцам наблюдения относительно 1-х суток ИМ $\geq 15\%$ [163].

ФВ ЛЖ рассчитывалась по формуле: $\text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО} \cdot 100\%$, а для получения индексированных объемных показателей ЛЖ КДО и КСО разделяли на показатель площади поверхности тела (BSA). Также получены линейные размеры левого желудочка: конечно-систолические и диастолические размеры,

переднезадний размер левого предсердия, толщина стенок миокарда, рассчитана масса миокарда линейным методом согласно рекомендациям ACE/EACI [162].

Для расчета ударного объема ЛЖ использовали режим импульсно-волновой доплерографии (по уравнению непрерывности потока: $УО = CSA \cdot VTI$, где CSA – площадь поперечного сечения выводного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), VTI – интеграл линейной скорости потока в ВТЛЖ). Минутный объем кровотока получен по общепринятой формуле $УО \times ЧСС$. Показатели насосной функции ЛЖ ($УО$ и $СВ$) и $ММ$ ЛЖ были индексированы на BSA . Масса миокарда вычислена по формуле: $ММ \text{ ЛЖ} = (0,8 \times (1,04 \times ((КДР + ТМЖП_{д} + ТЗС_{д})^3 - КДР^3)) + 0,6 \text{ г.}$

Для оценки диастолической функции определяли пиковое значение раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения ЛЖ, систолическую скорость фиброзного кольца боковой стенки ЛЖ, их соотношение, объем левого предсердия и систолическое давление правого желудочка. По выявленным изменениям проводилось распределение по грациям диастолической дисфункции в соответствии с рекомендациями AAE/EACI – 2016 г. [164].

Регионарная сократительная функция ЛЖ оценена с помощью 16-сегментарной модели ЛЖ (6 базальных, 6 средних и 4 апикальных). Сократимость каждого сегмента анализировали полуколичественным методом из нескольких эхокардиографических позиций, используя шкалу сегментарной сократимости ЛЖ: 1 – нормально сокращающийся сегмент или гиперкинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез (парадоксальное систолическое движение). Индекс НЛС был получен путем сложения баллов для каждого сегмента и его деления на число оцененных сегментов.

2.5 Методика определения маркеров субклинического воспаления

Всем пациентам проводилось исследование уровня ангиогенных факторов роста – FGF-2, VEGF цитокинов – IL-10, TRAIL и маркера миокардиального стресса – NT-proBNP. Исследования проводились научными сотрудниками клинικο-диагностической лаборатории НИИ кардиологии (руководитель – к.м.н., ведущий научный сотрудник Суслова Т. Е.).

После центрифугирования цельной крови в течение 15 минут плазму и сыворотку помещали в пластиковые микропробирки типа Эппендорф с объемом 500 мкл и затем образцы замораживались и хранились при температуре минус 20°C до проведения анализа. Определение уровня IL-10, TRAIL и ангиогенных факторов роста выполнено иммуноферментным методом (ELISA-тест) с использованием набора реагентов: VEGF – Immunoassay Quantikine ELISA, eBioscience (США); FGF-2 – Quantikine ELISA Kit, eBioscience (США), IL-10 – eBioscience (США), и TRAIL – лиганд семейства TNF, индуцирующий апоптоз, eBioscience (США).

2.6 Молекулярно-генетические методы исследования

Генетические исследования перечисленных цитокинов проводились на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ Медицинской Генетики Томского НИМЦ.

У 74 больных с ИМпСТ и лиц группы контроля исследовался однонуклеотидный полиморфизм (SNP) промоторных регионов генов *TNF*, *LTA*, *FGF2*, *VEGFD*, *IL10*, *TRAIL* и *SELE*. Были прогенотипированы следующие маркеры: *TNF* (rs1800629), *LTA* (rs909253), *FGF2* (rs308447; rs308403; rs13122694), *VEGFD* (rs6632528; rs4830939; rs2175887), *IL10* (rs3024492; rs3024490; rs1800872), *TRAIL* (rs432821) и *SELE* (rs3917412; rs1534904; rs5353). Генотипирование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR). Генотипы также были определены в группе контроля, соответствующей пациентам по полу и возрасту. Контрольная группа была сформирована на основе популяционной выборки города Томска из образцов ДНК биобанка «Биобанк населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Все обследованные индивиды этнически однородны и представлены преимущественно русскими (>95%).

2.6.1 Выделение ДНК

ДНК экстрагировали «классическим» фенол-хлороформным методом:

1. К 100 мкл цельной крови добавляли 2 объема дистиллированной воды и тщательно перемешали до получения однородной консистенции, затем оставляли на 15 минут.

2. Для отделения форменных элементов крови от плазмы пробу центрифугировали со скоростью 5000 оборотов/минуту в течение 10 минут, и полученную надосадочную жидкость (супернатант) сливали.

3. Осадок клеток отмывали двойным объемом буфера цитратно-солевого раствора (SSC), добавив в пробирку 200 мкл 1-кратного SSC, и перемешивали.

4. Повторное центрифугирование, как в п.2., супернатант сливали.

5. К полученному осадку добавляли 0,2 М ацетата натрия и 10%-ного раствора додецилсульфата натрия (SDS). Осадок клеток повторно суспензировали с помощью микропипетки, затем инкубировали при 37°C в течение 0,5–1 ч для разрушения (лизиса) клеток.

6. Для проведения фенольной депротеинизации образца добавляли 2 объема ТЕ-буфера (трис-ацетатный буфер). С этой целью в пробирку добавляли равный объем фенол-хлороформной смеси и центрифугировали, затем убирали водную фазу (верхний слой) в чистую пробирку.

7. Повторяли процедуру по п. 6, но со смесью хлороформ-изоамиловый спирт.

8. К очищенному от белков лизату добавляли 1/10 объема 3М ацетата натрия, рН 5,2, перемешивали и осаждали ДНК, добавив 2,5 объема холодного 96% этанола и поместив образец на 2 часа в морозильную камеру при -20°C.

9. Пробу центрифугировали в течение 10 мин при максимальной скорости микроцентрифуги. После удаления супернатанта осадок промывали 70% спиртом и высушивали осадок ДНК на воздухе, затем растворяли в 20 мкл ТЕ-буфера.

2.6.2 Полимеразная цепная реакция

Три маркера анализировали методом ПЦР-ПДРФ анализа. На первом этапе проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР), состоящую из трех фаз: денатурация молекулы ДНК, «отжиг» – гибридизация праймеров с комплементарными последовательностями на разных цепях, элонгация – основной синтез ДНК. В результате 30 и более циклов происходит экспоненциальное увеличение (амплификация) числа копий специфического фрагмента ДНК. ПЦР проводили на амплификаторе «AB 2720 ThermalCycler» (AppliedBiosystems, США) с мастер-микс для проведения ПЦР (БиоЛабМикс, Новосибирск) со специфическими для каждого локуса праймерами (таблица 2)

Таблица 2 – Праймеры, пробы и специфические условия для гентипирования, изученных полиморфных вариантов

Ген	SNP	Последовательность праймеров и TaqMan-проб (5'-3')	t (°C) отжига праймеров
<i>LTA</i>	rs909253*	F: CCGTGCTTCGTGCTTTGGACTA R: AGAGGGGTGGATGCTTGGGTTC	61
<i>TNF</i>	rs1800629 [#]	F: AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT R: TCCTCCCTGCTCCGATTCCG	57
<i>IL10</i>	rs1800872 ^{\$}	F: GGTCATGGTGACATACCT R: AAAAAGTTGATTTCTGGGG	57
<i>VEGFD</i>	rs6632528	F: GGTGGGGAGAGAGAGATGAA R: GTAGGGACGCAACAGGATTAC FAM- TCTCCAATGTATGCCGCAGGTT -BHQ1 HEX - TCTCCAACGTATGCCGCAGGTT -BHQ1	55
<i>VEGFD</i>	rs4830939	F: GCATAGGTACTGGGTTAAGC R: TCCAGTTTTCCAGCTTAGAC FAM- TCATTAGTCTTACCACTTGTGCTTGCA-BHQ1 HEX - TCATTAGTCTTACCACTTGTGTTTGCA-BHQ1	57
<i>VEGFD</i>	rs2175887	F: TGTCCAACCCATACACGACAT R: CATTTGGGTAAGGGAGCATGA FAM- CTCCTGGGGAGTATAAGATTCCTCA -BHQ1 HEX - CTCCTGGGGAGGATAAGATTCCTCA-BHQ1	62
<i>IL10</i>	rs3024492	F: GCAGATCAGTTCTTTCCCTTG R: GCTCTGGGCTCCTTTTATGA FAM- CTCCTGGAGTCAGATCTCTTGCTCAT-BHQ1 HEX - CTCCTGGTGTGAGATCTCTTGCTCAT-BHQ1	50

Продолжение таблицы 2

Ген	SNP	Последовательность праймеров и TaqMan-проб (5'-3')	t (°C) отжига праймеров
<i>IL10</i>	rs3024490	F: AGCTAAGCCAGATGATACAGTAAA R: CCTCATGTCCTGTTCTCTGC FAM- AGAAGTAAAGAAAGGTCTGATTCGAGGT-BHQ1 HEX - AGAAGTAAAGAAATGTCTGATTCGAGGT -BHQ1	60
<i>TRAIL</i>	rs432821	F: TCCTAAGTCCACTGCCAGAAA R: TACAACCTCCACCTCCCAGAT FAM- TCTACTAAAAAATGCAAAAAAATTAGCTGGGC - BHQ1 HEX - TCTACTAAAAATACAAAAAATTAGCTGGGC - BHQ1	62
<i>FGF2</i>	rs308447	F: GATTAGACCTCCCACCAACAG R: AGCAAGTCCTCACCACCACT FAM- TCTCTTTCTGTATTTAGAAGATTAGCTTTGA- BHQ1 HEX - TCTCTTTTGTATTTAGAAGATTAGCTTTGA- BHQ1	60
<i>FGF2</i>	rs308403	F: CATCCTGTATCCATCTTTCCTTT R: ACTTATTTGAAGTTGTTGCCCA FAM- TTCTTTACTCTTTCCTATTCTGAGGGTCTGA- BHQ1 HEX - TTCTTTACTCTTTTCTATTCTGAGGGTCTGA- BHQ1	55
<i>FGF2</i>	rs13122694	F: TCGGTCAGGAATAAGAACCC R: GCTGGATCAAATGGTGGTTC FAM- AGTTGCCTTGCTGAGAAATTAAAAAGAAA -BHQ1 HEX - AGTTGCCTTGCTGAGATTAAAAAGAAA-BHQ1	54
<i>SELE</i>	rs3917412	F: TGTAATTCTGTGTCCCTGCG R: GGCTCATAGGTACACACTGGAA FAM- TCATTTCAATTCAAGCGACTTGCTCCAT -BHQ1 HEX - TCATTTCAATTCAAGTGACTTGCTCCAT -BHQ1	55
<i>SELE</i>	rs1534904	F: TACACTGAAGGCTCTGGGCTC R: AGACCACTCAGCATAGGCAAAG FAM- AACCACTGAGGATTTGAAAGAGCACCAT -BHQ1 HEX - AACCACTGAGGATTTTAAAGAGCACCAT -BHQ1	57
<i>SELE</i>	rs5353	F: AAGAAGGAAATCGTGGGTAGC R: TTCCCAAACGGTAAGTGC FAM- TAAGACTTTTCATCATTTAGGTCAAAGAGAGAAA - BHQ1 HEX - TAAGACTTTTCATTATTTAGGTCAAAGAGAGAAA - BvHQ1	60

Примечание. * - по F. Stuberetal, 1996; # - по A. G. Wilsonetal., 1992; \$ - по Е. Ю. Брагина и др., 2017; для остальных SNP праймеры и пробы подбирались с применением программы Vector NTI.

2.6.3 Рестрикционный анализ

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) – способ исследования геномной ДНК путём её разрезания с помощью эндонуклеаз рестрикции специфичным последовательностям – сайтам рестрикции. Реакции рестрикции проводили в стандартном термостате.

В этом случае после ПЦР проводился этап обработки (по протоколу фирмы-производителя) продуктов реакции эндонуклеазами рестрикции, специфичными для каждого исследуемого маркера. Так, для rs1800629 в гене *TNF* использовали эндонуклеазу Bsp19I, для rs909253 в гене *LTA* – Bsp19I, для rs1800972 в гене *IL10* – RsaI. Все использованные эндонуклеазы – производства фирмы «СибЭнзим» (Новосибирск). Для разделения продуктов реакции использовали метод горизонтального геля-электрофореза (рисунок 2А) и вертикального геля-электрофореза (рисунки 2Б и 2В) (только для маркера гена *TNF*).

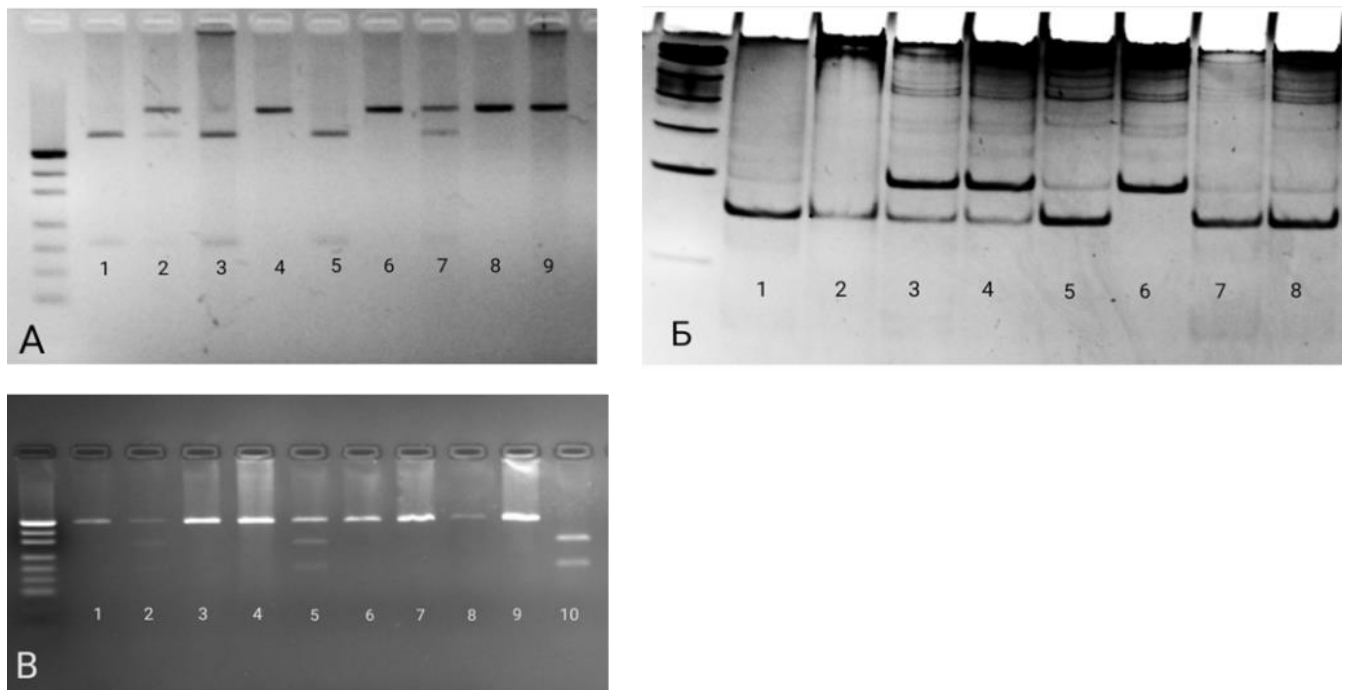


Рисунок 2 – Разделение продуктов рестрикции методом горизонтального и вертикального геля-электрофореза

2.6.4 Гель-электрофорез

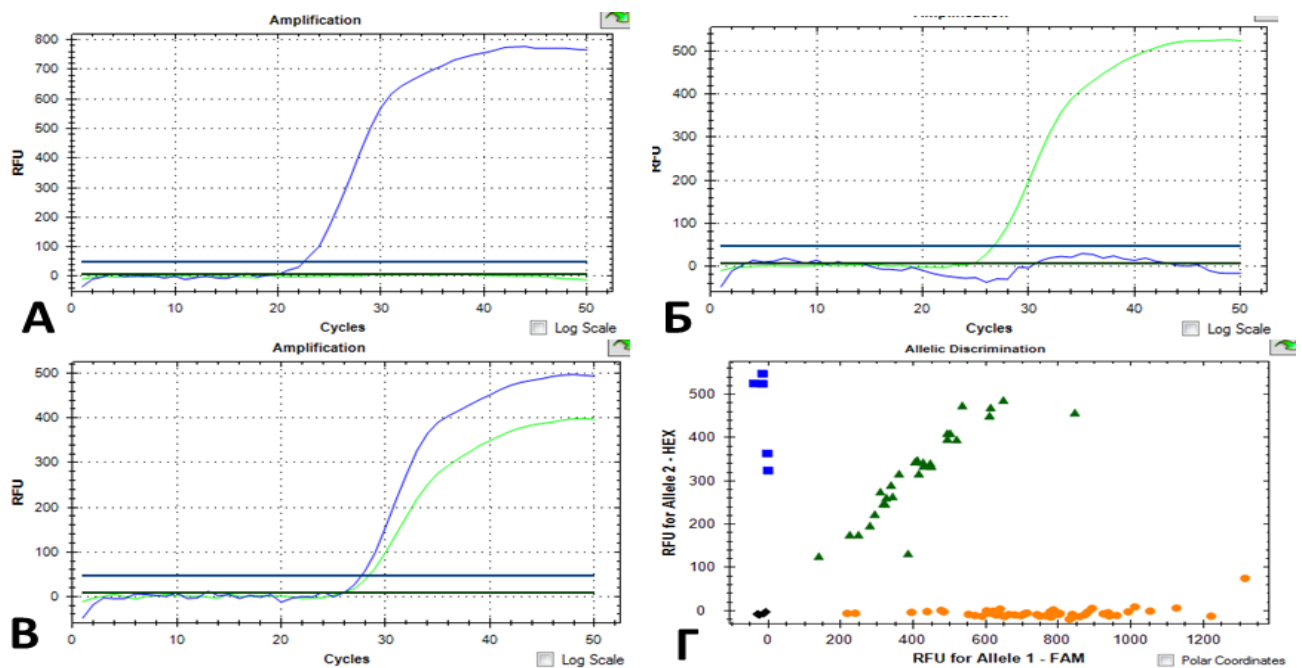
Горизонтальный агарозный гель-электрофорез: в качестве поддерживающей среды для разделения образцов во внешнем электрическом поле использовали 1% агарозный гель для индикации продуктов ПЦР и 3% – для разделения продуктов рестрикции. В качестве буфера использовали 1X TAE-буфер со следующим составом: 0,04 М трис-ацетат, 0,002 М ЭДТА. Электрофорез проводится в горизонтальной камере фирмы Helicon (Россия). Бромистый этидий добавляется в объеме 12 мкл (в концентрации 10 мг/1 мл) на 100 мл геля. Бромистый этидий включается между соседними основаниями ДНК. УФ-излучение поглощается ДНК в области 260 нм и передаётся на краситель (или излучение поглощается самим красителем при длинах волн 300 и 360 нм) и испускается в красно-оранжевой области видимого спектра (590 нм). После приготовления геля в ячейки были добавлены продукты реакции; поскольку буфер для ПЦР содержит краситель тартразин (желтый цвет), дополнительной окраски продукты реакции не требуют. Для визуализации ДНК-пробы в агарозном геле была использована система регистрации изображений «Gel-Doc EQ» («Bio-Rad», США).

Вертикальный полиакриламидный гель-электрофорез: в качестве поддерживающей среды для разделения образцов во внешнем электрическом поле использовали 10% вертикальный полиакриламидный гель (акриламид: бис-акриламид в соотношении 19:1). Перед внесением в гель образцы были смешаны с буфером для нанесения, содержащим 30 % глицерин и по 0,05 % БФС и КС. Электрофорез проведен в вертикальной камере фирмы Helicon (Россия). После проведения электрофореза полиакриламидный гель был окрашен бромистым этидием. Для визуализации ДНК-проб в полиакриламидном геле также использована система «Gel-Doc EQ» («Bio-Rad», США).

Перед внесением в гель образцы смешаны в соотношении 1:0,5 с формамидным буфером (на 1 мл 50 % деионизированного формамида 40 мкл 0,5М ЭДТА, 2 мкл 5М NaOH, 0,05 мг КС, 0,05 мг БФС), после чего смесь денатурировали при температуре 98 градусов в течение 10 минут и внесли в гель.

2.6.5 Real-Time ПЦР

Real-Time ПЦР, или ПЦР в реальном времени, является модификацией классического метода полимеразной цепной реакции. Помимо стандартных для ПЦР реактивов и праймеров, в реакционную смесь были также добавлены олигонуклеотидные зонды (TaqMan-зонды), комплементарные региону, содержащему анализируемый фрагмент. Зонды содержат два флуорофора: репортер и гаситель, поглощающий флуоресцентный сигнал репортера. Во время ПЦР ДНК-полимераза разрушает зонд, что приводит к физическому разъединению репортера и гасителя, сигнал может детектироваться. Олигонуклеотидные зонды, комплементарные разным аллельным вариантам маркера, метят разными красителями, что и позволяет различать эти аллели. Анализ проводили на амплификаторе CFX96 («BioRad», США) (рисунок 3).



А – генотип АА, Б – генотип СС, В – генотип АС, Г – дискриминация аллелей

Рисунок 3 – Генотипирование маркера rs1061622 в гене TNFRSF1B методом Real Time ПЦР

2.7 Методы статистической обработки полученных данных

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета STATISTICA 10.0 (компания StatSoftInc). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин (n (%)). Анализ номинативных данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Проверка согласия количественных переменных с нормальным законом проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Шапиро-Уилка. При отсутствии согласия с нормальным распределением данные представлены в виде Me (Q_{25} - Q_{75}), где Me – медиана, $Q_{25,75}$ – верхний и нижний квартиль. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых переменных применялся критерий Вилкоксона.

В случае нормального распределения количественные данные были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался непарный t-критерий Стьюдента, а для зависимых переменных – парный t-критерий Стьюдента.

Оценку соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. С целью выявления предикторов развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ использовался метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (OR). Построение математической модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выполнялось путем многофакторного логистического регрессионного анализа методом пошагового исключения переменных, не оказывающих значимого влияния на качество математической модели. Для анализа ассоциаций были использованы стандартные статистические методы (χ^2 , расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-лабораторная и эхокардиографическая характеристика пациентов с ранним постинфарктным ремоделированием ЛЖ после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

В раннем постинфарктном периоде патологическое ремоделирование ЛЖ (ПРЛЖ) развилось у 14 пациентов (11,6%). По демографическим и анамнестическим характеристикам группы с ПРЛЖ и без него были сопоставимы. При анализе клинических данных у пациентов группы ПРЛЖ общее время ишемии миокарда было значимо больше: 290 (240; 450) vs 225 (180; 310) минут, $p = 0,04$. Локализация ИМ, наличие зубца Q на ЭКГ, стратегии лечения ИМ, вид ИСКА, риск по шкале GRACE в группах не различались. Группа без ПРЛЖ отличалась более высокой частотой оптимального ангиографического результата в виде достижения кровотока TIMI III после вмешательства: 90% vs 78,6% ($p = 0,01$). Соответственно, в группе с ПРЛЖ кровотоки после ЧКВ на целевой артерии TIMI $\leq$ I диагностировались чаще, $p = 0,01$.

Анализ ранних осложнений выявил ожидаемо высокую частоту встречаемости острой аневризмы, тромбоза ЛЖ, острой левожелудочковой недостаточности (II и III класса по T. Killip) и синдрома Дресслера у пациентов с ПРЛЖ. Выявленные различия в клиническом портрете пациентов нашли отражение в характере медикаментозной терапии в госпитальном периоде в виде более высокой частоты назначения петлевых диуретиков, пероральных антикоагулянтов, ингибитора IIb/IIIa рецепторов в группе пациентов с ранним ПРЛЖ (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели	Группа с ПРЛЖ (N = 14)	Группа без ПРЛЖ (N = 69)	p
Возраст, лет	61,3 ± 13,1	60,8 ± 10,3	0,84
Пол:			
Мужчины, n (%)	64%	70%	0,69
Женщины, n (%)	36%	30%	
Гипертоническая болезнь, n (%)	13 (93%)	64 (93%)	0,98
Сахарный диабет, n (%)	3 (21%)	19 (28%)	0,63
Ожирение, (ИМТ >30 кг/м ²)	11 (79%)	52 (76%)	0,86
Общее время ишемии, мин	290 (240; 450)	225 (180; 310)	0,04
Передняя локализация ИМ, n (%)	9 (64%)	32 (46%)	0,22
Q – инфаркт миокарда, n (%)	12 (86%)	57 (83%)	0,77
Многососудистое поражение КА, n (%)	6 (43%)	24 (35%)	0,56
Тромболитическая терапия, n (%)	6 (43%)	33 (48%)	0,73
Шкала TIMI3 после ЧКВ ИСКА	11 (78,6%)	62 (90%)	0,01
Шкала TIMI ≤ 1 после ЧКВ ИСКА	2 (14%)	1 (1%)	0,01
GRACE, %	3,5 (1; 6)	3 (1; 4)	0,4
АД систолическое, мм.рт.ст., при поступлении	135 (110; 146)	130 (110; 140)	0,52
ЧСС, уд / мин, при поступлении	76 ± 15,4	73 ± 14	0,85
Дистанция 6-минутной ходьбы, м (перед выпиской)	401 ± 112	435 ± 130	0,33
Распределение по ИСКА:			
ПНА, n (%)	8 (57%)	31 (45%)	0,4
ПКА, n (%)	4 (29%)	27 (39%)	0,45
ОА, n (%)	1 (7%)	11 (16%)	0,39
Ранние осложнения ИМ			
Нарушения ритма сердца, n (%)	6 (43%)	20 (30%)	0,3
ОСН (Killip II, III), n (%)	6 (43%)	12 (17%)	0,03
Острая аневризма ЛЖ, n (%)	5 (36%)	5 (7%)	0,002
Тромбоз ЛЖ, n (%)	2 (14%)	1 (1,5%)	0,01
Постинфарктная стенокардия, n (%)	1 (7%)	2 (3%)	0,43
Синдром Дресслера, n (%)	2 (14%)	0 (%)	0,001
Медикаментозная терапия			
иАПФ/АРА, n (%)	14 (100%)	68 (99%)	0,65
β-блокаторы, n (%)	13 (93%)	67 (97%)	0,43
Пероральные антикоагулянты, n (%)	4 (29%)	5 (7%)	0,01
АМКР, n (%)	7 (50%)	18 (26%)	0,07
Петлевые диуретики, n (%)	11 (79%)	20 (29%)	0,0004
Ингибитор рецепторов IIb/IIIa, n (%)	6 (43%)	10 (14%)	0,01

Продолжение таблицы 3

Показатели	Группа с ПРЛЖ (N = 14)	Группа без ПРЛЖ (N = 69)	p
Данные общеклинических лабораторных анализов			
Лейкоциты, (1-е сутки)	12,1 (7,9; 15,4)	11,2 (8,8; 13,7)	0,67
Лейкоциты, (7-е сутки)	9,3 (5,8; 10,7)	8,5 (7,4; 9,9)	0,94
Нейтрофилы, % (1-е сутки)	71,9 (62,2; 81,2)	68,2 (57,2; 75,7)	0,21
Данные общеклинических лабораторных анализов			
Нейтрофилы, % (7-е сутки)	54,3 (49,3; 65,8)	56,8 (53,7; 60,8)	0,68
Моноциты, % (1-е сутки)	6 (5,3; 6,7)	7,8 (6,1; 9,2)	0,06
Моноциты, % (7-е сутки)	9,1 (8,1; 10)	9,7 (8,3; 11,2)	0,28
СОЭ, мм/час (1-е сутки)	11 (6; 20)	10,5 (6; 16)	0,72
СОЭ, мм/час (7-е сутки)	17 (8; 31)	15,5 (10; 25)	0,74
С-реактивный белок, мг/мл (1-е сутки)	22,7 (7,9; 70)	14,7 (4,4; 35)	0,33
Глюкоза, ммоль/л (1-е сутки)	8,7 (7; 10,3)	8,8 (7,6; 10,5)	0,49
Креатинин, мкмоль/л (1-е сутки)	98,5 (88; 121)	89 (80; 101)	0,03
Креатинин, мкмоль/л (7-е сутки)	106,5 (98; 120)	87,5 (78,5; 102)	0,003
Мочевина, ммоль/л (1-е сутки)	8,1 (5,1; 10,3)	5,5 (4,2; 6,5)	0,04
Мочевина, ммоль/л (7-е сутки)	6,2 (5,3; 9,3)	5,3 (4,8; 6,4)	0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	68,6±19,6	77,6±25,3	0,13
КФК МВ пиковое, ед/л	242,2 (93,4; 354)	188,9 (96,6; 385)	0,81
Тропонин I пиковое, нг/мл	76,3 (67,6; 131,4)	65,3 (22,4; 101)	0,08
Тропонин I перед выпиской, нг/мл	8,9 (5,4; 13)	4,5 (1,7; 9,8)	0,02
БСЖК-3, пг/мл (1-е сутки)	14,7 (10,3; 50,2)	9,5 (4,2; 27,9)	0,08
БСЖК-3, пг/мл (7-е сутки),	1,9 (1,8; 3,3)	1,7 (1,1; 2,4)	0,02
NT-pro-BNP, пг/мл (1-е сутки)	325,1 (179,3; 384,3)	214,3 (103,7; 338)	0,17
NT-pro-BNP, пг/мл (7-е сутки)	344 (240,3; 579)	176,7 (68,4; 42,6)	0,02
Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, БСЖК – белки, связывающие жирные кислоты, NT-pro-BNP – мозговой натрийуретический пропептид.			

При анализе результатов рутинных лабораторных анализов различий в показателях, отвечающих за системный воспалительный ответ организма (лейкоцитов, СОЭ и С-реактивного белка), в группах не выявлено. Однако свидетельством более выраженной дисфункции других органов у пациентов с ПРЛЖ явился более высокий уровень креатинина и мочевины при поступлении в стационар с сохранением данного расхождения до конца госпитального периода.

Таблица 4 – Основные эхокардиографические показатели в группах в раннем постинфарктном периоде

Показатели	1-е сутки			7-е сутки		
	Группа без ПРЛЖ (N = 69)	Группа с ПРЛЖ (N = 14)	<i>p</i>	Группа без ПРЛЖ (N = 69)	Группа с ПРЛЖ (N = 14)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин	71 ± 11,4	80 ± 15,4	0,04	66,2 ± 11,5	64,8 ± 9,1	0,67
иВЛП, мл/м ²	32,6 (28; 38)	29,5 (27,5; 40)	0,61	34,9 (30,3; 40,2)	40,6 (28,1; 48)	0,23
КДР, мм	48,5 ± 4,6	48,3 ± 4	0,32	48,7 ± 11,5	51,9 ± 3	0,02
КСР, мм	34,2 ± 4,9	34 ± 4,1	0,51	33,6 ± 4,7	36,6 ± 3,8	0,02
КДИ, мл/м ²	50,6 (44,9; 58,1)	50,7 (43,1; 57,5)	0,58	48,6 (42,3; 55,9)	62,3 (52,4; 70)	0,003
КСИ, мл/м ²	21,7 (17,3; 27,3)	24,9 (21,7; 31,4)	0,32	20,8 (16,8; 25,3)	28,8 (22,8; 37)	0,003
ФВ ЛЖ, %	56,5 ± 10,3	51,2 ± 9,2	0,07	58,5 ± 8,5	51,9 ± 8,7	0,01
ИНЛС	1,5 (1,3; 1,8)	1,9 (1,5; 2,2)	0,03	1,4 (1,1; 1,7)	1,8 (1,5; 1,9)	0,002
ИММ г/м ²	103,1 ± 21,1	104,4 ± 16,4	0,74	102,5 ± 22,5	117,4 ± 21	0,01
ИС	0,54 ± 0,04	0,51 ± 0,05	0,04	0,53 ± 0,04	0,64 ± 0,4	0,04
УИ, мл/м ²	32 ± 6	32,3 ± 7,1	0,84	34,3 ± 6,9	34,8 ± 4,7	0,56
СИ, мл/м ²	2,25 ± 0,5	2,58 ± 0,75	0,03	2,23 ± 0,4	2,25 ± 0,3	0,89

Примечание. иВЛП – индексированный объем левого предсердия, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДИ – конечно-диастолический индекс, конечно-систолический индекс, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ИММ – индексированная масса миокарда, ИС – индекс сферичности, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс.

Для выявления наиболее значимых предикторов в развитии раннего постинфарктного ремоделирования на основе логистической регрессии была построена прогностическая модель с включением уровня маркеров некроза миокарда на 7-е сутки, наличия переднего ИМ, отсутствия оптимального кровотока в ИСКА (TIMI <3) после ЧКВ, а также общего времени ишемии миокарда (таблица 5).

Прогностическая модель представлена в виде формулы:

$$\text{ПРЛЖ (+)} = -4,404 - 0,000X_{\text{Тропонин}} + 0,001X_{\text{БСЖК}} - 1,025X_{\text{локализация}} + 0,004X_{\text{общее время ишемии}} + 0,600X_{\text{TIMI}} \quad (1)$$

Таблица 5 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления группы по ПРЛЖ

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	95% ДИ	<i>p</i>	95% ДИ	<i>p</i>
Тропонин на 7-е сутки	1,001; 1,000 – 1,001	0,179	1,000; 0,999 – 1,001	0,720
БСЖК на 7-е сутки	1,001; 1,000 – 1,001	0,016	1,001; 1,000 – 1,002	0,01
Передний ИМ	0,479; 0,131 – 1,744	0,264	0,359; 0,072 – 1,793	0,212
Общее время ишемии миокарда	1,002; 1,000 – 1,005	0,058	1,004; 1,001 – 1,006	0,018
TIMI после ЧКВ <3	2,400; 0,512 – 11,246	0,267	1,823; 0,244 – 13,640	0,559
Примечание. БСЖК – белки, связывающие жирные кислоты; ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

Наиболее значимыми предикторами в формировании раннего ПРЛЖ у нашей группы больных явилось время ишемии миокарда и персистирующее высокое значение БСЖК к 7-м суткам ИМ как показатель более выраженного миокардиального повреждения.

3.1.1 Клинико-анамнестические характеристики пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за последние 20 лет

Для получения полного представления о современном портрете пациента с первичным ИМпST мы провели сравнительный анализ клинических и инструментальных данных группы больных, находившихся на лечении в одном и том же отделении с интервалом в двадцать лет: 1-я группа больных – пациенты

[illegible]

Согласно анализу (таблица 6), за эти 20 лет увеличился средний возраст пациентов и доля женщин с первичным ИМпСТ, существенно возросла встречаемость ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни, увеличилась частота выполнения ЧКВ. Уменьшилось время общей ишемии миокарда: 240 (180; 320) против 267,5 (215; 320) минут ($p=0,04$), при этом различия во времени ишемии миокарда в подгруппах больных с ПРЛЖ не выявлено. Увеличилась частота назначения иАПФ/АРА, β -блокаторов и статинов с одновременным снижением частоты назначения пролонгированных нитратов и сердечных гликозидов.

Кроме этого, уменьшилась частота развития острой аневризмы ЛЖ, постинфарктной стенокардии и синдрома Дресслера (таблица 7).

Таблица 7 – Частота ранних осложнений среди пациентов с ИМпСТ

Осложнения	Все пациенты		<i>p</i>	Пациенты с РЛЖ		<i>p</i>
	1997– 1999 гг. N = 83	2019– 2020 гг. N = 83		1997– 1999 гг. N = 23	2019– 2020 гг. N = 14	
Класс тяжести ОСН:						
KillipI, %	65	75	0,12	61	57	0,56
KillipII, %	35	14,5	<0,001	39	14	<0,001
Наруш. ритма сердца, %	32	31	0,5	39	43	0,56
О. аневризма ЛЖ, %	35	12	<0,001	22	35	0,04
Пост-ИМ стенокардия, %	28	4	<0,001	39	7	<0,001
Синдром Дресслера, %	8	2	0,05	11	14	0,52
Примечание. ОСН – острая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек.						

Данные регистровых исследований демонстрируют изменение клинического портрета пациента с ИМ за последние годы [169, 170, 171]. Проведенный сравнительный анализ показал, что на сегодняшний день пациенты с первичным ИМпСТ старше, увеличилась доля женщин, частота сопутствующих гипертонической болезни, ожирения и СД 2 типа. Высокая частота встречаемости модифицируемых факторов риска в настоящее время обусловлена малоподвижным образом жизни, потреблением высококалорийных продуктов питания, а также старением населения. При этом одним из серьезных причин роста гипертонии и СД 2 типа является широкое распространение ожирения,

которое в наше время приняло форму эпидемии [165, 168, 169]. На естественное течение ИБС также оказало влияние высокая доступность современных медикаментозных препаратов и высокотехнологичной медицинской помощи.

Обнаруженная динамика клинико-анамнестических характеристик в нашем центре за 20 лет согласуется с данными как зарубежных (KAMIR, доля ИМпST 56,6%), SHWEDENEART), так и отечественных регистров [58, 166, 167]. Отличием является то, что в обоих регистрах отмечается постепенный рост доли мужчин. Кроме этого, в шведском регистре показано уменьшение среднего возраста пациентов с ИМ. Так, ранее проведенный исследователями нашего коллектива сравнительный анализ клинико-демографической характеристики пациентов ИМпST с данными европейского регистра EHS ACS подтверждает меньшую долю мужчин в сравнении с зарубежными странами [170]. Помимо этого, в отечественном регистре РЕКОРД-3 средний возраст пациентов и процент женщин в структуре ИМпST сопоставим с результатами нашего анализа. Безусловно, ключевым отличием является и то, что реализация первичного ЧКВ в нашей стране все еще не достигает абсолютных значений относительно западных стран, что связано с территориальными особенностями, большой долей сельского населения и недоступностью для них своевременной инвазивной помощи [171]. В связи с этим примерно у половины пациентов в рамках фармако-инвазивной стратегии лечения ИМ проводится ТЛТ.

Полученные данные показывают уменьшение частоты развития ОCH II класса по Killip, которая, более вероятно, обусловлена ранним поступлением пациентов в ЧКВ-центр и проведением своевременным восстановлением проходимости симптом-зависимой коронарной артерии. Аналогичные результаты показаны также в шведском регистре ИМпST. Однако есть данные об увеличении доли пациентов с тяжелой ОCH при ИМ (с 4% в 1992–1996 гг. до 12–14% в 2001–2014 гг.) [169]. Последнее объясняется увеличением возраста больных, более тяжелым клинико-анамнестическим и полиморбидным фоном пациентов.

3.1.2 Эхокардиографические показатели у пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST за последние 20 лет

Для получения более детального представления об особенностях ремоделирования сердца у пациентов, получивших современное лечение ИМ, мы сравнили основные эхокардиографические показатели с данными больных, находившихся на лечении в 1997–1999-е годы (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение эхокардиографических параметров у пациентов за последние 20 лет

Показатели	1997– 1999 гг. N = 70	2019– 2020 гг. N = 83	<i>p</i>	1997– 1999 гг. N = 70	2019– 2020 гг. N = 83	<i>p</i>
Все пациенты	1-е сутки			7-е сутки		
КДО ЛЖ (мл)	117 (94; 137)	100 (80; 121)	<0,001	134 (107; 155)	96 (78; 130)	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	57 (42; 69)	46 (31; 60)	<0,001	59 (46; 77)	41 (31; 59)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	51 ± 7,7	56 ± 10,2	0,01	52 ± 8	58 ± 8,9	<0,001
ПРЛЖ+	N = 23	N = 14		N = 23	N = 14	
КДО ЛЖ (мл)	109 (90; 134)	97 (78; 110)	0,1	152 (123; 169)	119 (92; 167)	0,01
КСО ЛЖ (мл)	58 (43; 76)	45 (38; 60)	0,14	77 (59; 97)	55 (42; 75)	0,02
ФВ ЛЖ, %	48 ± 7,7	51 ± 9,3	0,3	47 ± 8,6	52 ± 8,6	0,1
Женщины	N = 9	N = 26		N = 9	N = 26	
КДО ЛЖ (мл)	93 (88; 104)	78 (71; 86)	0,07	102 (92; 117)	75 (72; 86)	0,002
КСО ЛЖ (мл)	41 (39; 46)	32 (39; 46)	<0,001	47 (36; 55)	31 (25; 38)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55 ± 6,8	60 ± 8,2	0,2	53 ± 7,01	61 ± 7,9	0,02
Мужчины	N = 61	N = 57		N = 61	N = 57	
КДО ЛЖ (мл)	119 (95; 138)	109 (91; 125)	0,04	136 (113; 156)	110 (91; 134)	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	59 (43; 71)	46 (39; 61)	0,04	66 (46; 80)	44 (36; 67)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	51 ± 10,6	54 ± 8,1	0,1	52 ± 9	56 ± 8,3	0,01
Примечание. КДО – конечно-диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, <i>p</i> – уровень значимости.						

Обнаружено, что у пациентов 1997–1999 гг. КДО и КСО ЛЖ исходно и через 7 дней был значимо больше, а ФВЛЖ – ниже. Кроме того, при оценке динамики этих показателей отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ (ΔКДО 12,2%), $p < 0,0001$ (таблица 9) с ухудшением сократимости ЛЖ к подострому периоду ИМ (ΔКСО 14%), тогда как современная когорта больных на протяжении всего раннего периода ИМ отличалась более стабильными

величинами КДО и КСО ЛЖ, $p > 0,05$ и улучшением контрактильной функции ЛЖ (значимый прирост ФВ ЛЖ, $p = 0,03$) к концу острой фазы болезни.

При сравнении групп изолированно больных с ранним ПРЛЖ объемы и сократительная функция ЛЖ исходно не различались, тогда как в исторической группе в подостром периоде наблюдалась более выраженная дилатация ЛЖ. В современной группе пациентов лица как женского, так и мужского пола в течение всего госпитального периода показали более сохранные структурно-функциональные показатели сердца. Достоверная разница сохраняется также при сравнении степени прироста объемных параметров. При этом такая закономерность распространяется у пациентов с ПРЛЖ и в подгруппе в зависимости от пола. Значимой разницы Δ ФВ ЛЖ не выявлено.

Таблица 9 – Сравнение динамики эхокардиографических показателей в историческом аспекте

Показатели	Все пациенты		<i>p</i>	ПРЛЖ+		<i>p</i>
	1997– 1999г. n = 70	2019– 2020г n = 83		1997– 1999г n = 23	2019– 2020 г. n = 14	
Δ КДО ЛЖ (мл)	12,2 (4,5; 21,7)	4,6 (-8,3; 9,8)	<0,001	24,7 (19,5; 27,2)	18,1 (15,3; 20,3)	0,001
Δ КСО ЛЖ (мл)	14 (-0,38; 21,4)	-2,9 (-15,6; 13,1)	<0,001	24,6 (16,8; 33,7)	20,7 (-17,8; 39,3)	0,1
Δ ФВ ЛЖ, %	0,008 $\pm$ 13	2,7 $\pm$ 12	0,2	-2,6 $\pm$ 16,4	0,8 $\pm$ 14,3	0,69
Показатели	Женщины			Мужчины		
	n=9	n=26		n=61	n=57	
Δ КДО ЛЖ (мл)	7,2 (0,9;17,4)	-5 (-15,4; 6)	0,03	13,4 (5,4; 21,7)	6,6 (-5,5; 11,8)	<0,001
Δ КСО ЛЖ (мл)	11,1 (-0,7; 19,1)	-10,4 (-21,2; 7,7)	0,05	14 (0,2; 21,6)	-3 (-11,6; 13,9)	0,001
Δ ФВ ЛЖ, %	-1,8 $\pm$ 5,7	1 $\pm$ 11,4	0,5	-0,6 $\pm$ 13,5	3,5 $\pm$ 12,3	0,09
Применение. КДО – конечно-диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, <i>p</i> – уровень значимости.						

На основании динамики КДО ЛЖ к 7-м суткам ИМ выделено 3 типа постинфарктного ремоделирования сердца: обратное (при уменьшении более 5% от исходного значения), без динамики и патологическое (при приросте 15% и более). В современной группе обратное развитие выявлено у 11,5% пациентов,

стабильные значения КДО – у 55,7% и патологическое – у 32,8%, в исторической группе – 39%, 43% и 17%, соответственно, $p < 0,05$.

Таким образом, исходя из вышеизложенного и полученных нами результатов, на сегодняшний день эхокардиографический портрет пациента с ИМпСТ отличается меньшей степенью дилатации ЛЖ, а также лучшим восстановлением систолической функции ЛЖ к концу острой фазы ИМ, чем у когорты пациентов в 1997–1999 гг. К тому же, выявленная разница распространяется и при делении на подгруппы в зависимости от половой принадлежности и у больных с ПРЛЖ. Также изменилось соотношение типов ремоделирования сердца. Поэтому можно предположить, что на сегодняшний день формирование дилатационного типа ремоделирования происходит реже, а процент больных с обратным постинфарктным ремоделированием ЛЖ к моменту выписки из стационара существенно увеличился.

Таким образом, в настоящее время при частом выполнении первичного ЧКВ и современной медикаментозной терапии раннее ПРЛЖ развивается реже и отличается менее выраженной дилатацией ЛЖ, а ранний постинфарктный период протекает более гладко, с меньшим количеством осложнений.

3.1.3 Особенности течения острой сердечной недостаточности у пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Всего при поступлении в отделение неотложной кардиологии острая левожелудочковая недостаточность *de novo* диагностирована у 18 пациентов (таблица 10). Пациенты с ОСН были старше в среднем на восемь лет, и подавляющее большинство в этой группе составили женщины. Обнаружена тенденция к увеличению частоты догоспитального тромболизиса у пациентов без ОСН. При этом, по данным инвазивной коронарной ангиографии, доля больных с TIMI 0 значимо преобладала в группе пациентов с ОСН. В группе с ОСН закономерно был более высокий риск внутригоспитальной смерти по шкале GRACE. Степень толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-

минутной ходьбой, выполненной перед выпиской, была существенно ниже у больных с ОСН.

Таблица 10 – Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от ОСН

Показатели	Группа без ОСН (N = 65)	Группа с ОСН (N=18)	P
Возраст, лет	59 ± 11	67 ± 7	<0,001
Пол:			
Мужчины, n (%)	50 (76%)	8 (44%)	0,01
Женщины, n (%)	16 (24%)	10 (56%)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	60 (91%)	18 (100%)	0,33
Сахарный диабет, n (%)	17 (26%)	5 (28%)	0,86
Ожирение, (ИМТ >30 см/м ²)	48 (74%)	15 (83%)	0,4
Общее время ишемии, мин	240 (180; 320)	240 (189; 330)	0,51
Передняя локализация ИМ, n (%)	32 (48%)	10 (56%)	0,79
Q – инфаркт миокарда, n (%)	54 (82%)	16 (89%)	0,47
Многососудистое поражение КА, n (%)	24 (36%)	6 (33%)	0,8
Тромболитическая терапия, n (%)	35 (53%)	5 (28%)	0,06
Шкала TIMI перед ЧКВ ИСКА	-	-	0,016
TIMI 0	28 (42%)	14 (78%)	
TIMI 1	3 (4,5%)	2 (11%)	
TIMI 2	10 (15,2%)	1 (5,6%)	
TIMI 3	25 (38%)	1 (5,6%)	
GRACE, %	2 (1; 4)	5 (3; 10)	0,0007
Дистанция 6-минутной ходьбы, м (<i>перед выпиской</i>)	457 ± 116	333 ± 71	<0,001
АД систолическое, мм.рт.ст., при поступлении	130 (111; 140)	134 (106; 150)	0,49
ЧСС, уд / мин, при поступлении	72 (67; 84)	82 (67; 90)	0,23
Нарушения ритма при поступлении, n (%)	19 (29%)	7 (39%)	0,41
Гипертонический криз при поступлении	1 (1,2%)	2 (2,4%)	0,61
Данные общеклинических лабораторных анализов			
Лейкоциты, (1-е сутки)	10,8 (8,8; 13,7)	12,7 (8,7; 16)	0,29
Лейкоциты, (7-е сутки)	9±3	10±3	0,6
Нейтрофилы, % (1-е сутки)	66±11	70±14	0,23
Нейтрофилы, % (5-7 сутки)	61 (52; 66)	72 (55; 81)	0,009
СОЭ, мм/час (1-е сутки)	9 (6; 16)	12 (10; 16)	0,48
СОЭ, мм/час (5-7 сутки)	16 (11; 26)	14 (9; 20)	0,67
С-реактивный белок, мг/мл (1-е сутки)	12 (4; 30)	29 (19; 72)	0,003
Глюкоза, ммоль/л (1-е сутки)	8,5 (7,3; 10,3)	9,6 (8,5; 10,6)	0,07
Креатинин, мкмоль/л (1-е сутки)	89 (82; 102)	98 (90; 114)	0,53
Мочевина, ммоль/л (1-е сутки)	5 (5; 6)	7 (6; 7)	0,004

Продолжение таблицы 10

Показатели	Группа без ОСН (N = 65)	Группа с ОСН (N=18)	P
Данные общеклинических лабораторных анализов			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78 (64; 93,5)	66,5 (51; 88)	0,07
КФК МВ пиковое, ед/л	214 (110; 387)	166 (67; 269)	0,38
Тропонин I пиковое, нг/мл	60 (19; 88)	59 (30; 103)	0,66
БСЖК-3, пг/мл (1-е сутки)	10,3 (4,9; 23,6)	12,2 (6,5; 50,3)	0,34
БСЖК-3, пг/мл (7-е сутки),	1,6 (1,1; 2,3)	2,7 (1,9; 3,3)	0,001
БСЖК-3, пг/мл (6-е месяц)	1,7 (1,5; 2,6)	2,9 (2,4; 4,4)	0,001
БСЖК-3, пг/мл (12-й месяц)	1,9 (1,4; 2,7)	2,9 (2,7; 3,9)	0,003
NT-pro-BNP, пг/мл (1-е сутки)	189 (100; 291)	361 (304; 519)	0,002
NT-pro-BNP, пг/мл (7-е сутки)	177 (68; 340)	385 (240; 600)	0,006
NT-pro-BNP, пг/мл (6-й месяц)	91 (53; 184)	188 (104; 330)	0,033
NT-pro-BNP, пг/мл (12-й месяц)	104 (53; 158)	218 (128; 245)	0,01
Примечание. БСЖК-3 – белки, связывающие жирные кислоты-3 (кардиальный тип).			

У пациентов с ОСН обнаружен более высокий уровень С-реактивного белка при поступлении и нейтрофилизе на 5–7-е сутки ИМ, тенденция к более высокому уровню глюкозы и к более низким значениям скорости клубочковой фильтрации при поступлении, а также более высокий уровень мочевины. Различия в уровнях маркеров миокардиального повреждения (тропонин I, фракции МВ креатинфосфокиназы) не обнаружено. При этом уровень NT-pro-BNP на всех точках измерения и уровень БСЖК при измерении на 6-й и 12-й месяц после ИМ в группе ОСН были более высоким.

По данным эхокардиографии, в группе ОСН в раннем постинфарктном периоде было более высокое давление наполнения ЛЖ, больший объем левого предсердия и повышенное легочно-капиллярное сопротивление, косвенно оцененное по скорости трикуспидальной регургитации (таблица 11). При этом у больных с ОСН обнаружена тенденция к более низким значениям ФВ ЛЖ ($p = 0,05$) и большего ИНЛС ($p = 0,06$). В медикаментозной терапии частота назначения петлевых диуретиков в группе ОСН была существенно выше: 78% против 26%, $p = 0,00005$.

Таблица 11 – Основные показатели эхокардиографии в раннем постинфарктном периоде в группах в зависимости от наличия или отсутствия ОСН

Показатели	1-е сутки ИМ		<i>p</i>	7-е сутки ИМ		<i>p</i>
	Группа без ОСН (N = 66)	Группа с ОСН (N = 18)		Группа без ОСН (N = 66)	Группа с ОСН (N = 18)	
КДИ ЛЖ, мл/м ²	51 (44; 58)	49,8 (47,3; 59,3)	0,65	50 (45; 62)	51 (46; 54)	0,37
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22 (17; 27)	25 (19; 32)	0,3	20,8 (16,8; 28,9)	24 (19; 31)	0,74
Δ КДО ЛЖ, %	-	-	-	4,6 (-7,1; 9,2)	5,9 (-22,6; 15,1)	
ФВЛЖ, %	57 (50; 62)	48(44; 64)	0,26	58 (53; 64)	52 (48; 59)	0,06
ИНЛС	1,53 (1,25; 1,87)	1,7 (1,4; 2)	0,09	1,4 (1,1; 1,7)	1,6 (1,3; 2)	0,05
GLS, %	-14,6 (-16,6; -11,6)	-13,6 (-18; -7,5)	0,61	-15,4 (-18,7; -10,8)	-12,9 (-18,4; -9,2)	0,31
E/A	0,89 (0,71; 1,45)	0,85 (0,63; 1,5)	0,63	1,1 (0,8; 1,5)	1,2 (0,9; 1,5)	0,59
e' lat	9 (7; 11)	6 (5; 7)	0,04	7 (6; 9)	6 (5; 7)	0,003
e' sept	6 (5; 7)	4,6 (4; 5)	0,01	6 (5; 7)	5 (4; 6)	0,07
E/e' lat	8,8 (7,7; 11,6)	10,3 (8,8; 11,7)	0,24	9 (7; 11)	12,9 (9,3; 15,4)	0,008
E/e' sept	9,3 (7,4; 11,5)	11,2 (6,8; 14)	0,34	11,5 (9,8; 13,7)	15,3 (11,7; 17)	0,01
иVЛП, мл/м ²	31,5 (28; 36)	31,6 (27; 48)	0,5	34 (28; 39)	41 (34; 48)	0,006
V TP				2,3 (2,2; 2,6)	2,5 (2,5; 2,7)	0,01
N В- линий	1,5 (0; 4,5)	5 (2; 10)	0,005	1 (0; 5)	2 (0; 14)	0,4
Примечание. КДИ – конечно-систолический объем, КСИ – конечно-диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; GLS – глобальная продольная деформация; e' – диастолическая скорость боковой и септальной стенки фиброзного кольца митрального клапана; иVЛП – индексированный объем левого предсердия; VTP – скорость трикуспидальной регургитации; NB-линий – сумма В-линий в восьми общепринятых легочных зонах.						

Для определения наиболее значимого фактора развития острой левожелудочковой недостаточности II и III степени по классификации Т. Killip разработана прогностическая модель (таблица 12), включающая основные клинические и лабораторные маркеры, показавшие межгрупповое различие (пол, возраст, ТЛТ на догоспитальном этапе, степени кровотока по шкале TIMI, уровня С-реактивного белка и NT-proBNP при поступлении в стационар).

Вероятность развития ОН = $-8,568 + 0,009X_{\text{СРБ}} + 0,422X_{\text{пол}} + 0,059X_{\text{Возраст}} + 0,004X_{\text{NT-pro-BNP}} - 0,070X_{\text{кровоток TIMI 0-1}} + 2,572X_{\text{наличие ТЛТ}}$. Полученная регрессионная модель является статистически значимой, $p = 0,002$.

Шанс развития ОН при наличии исходного кровотока 0 и 1 по шкале TIMI, по данным инвазивной коронарографии, увеличивался в 13,1 раза. Чувствительность и специфичность модели составили 84,6% и 72% соответственно (рисунки 4 и 5).

Таблица 12 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития ОН

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	COR; 95% ДИ	P	AOR; 95% ДИ	p
СРБ (1-е сут.)	1,012; 0,99-1,02	0,069	1,01; 0,99-1,02	0,232
Женский пол	2,44; 0,69-8,6	0,165	1,52; 0,26-8,76	0,637
Возраст	1,07; 1,0-1,16	0,045	1,06; 0,96-1,16	0,221
NT-pro-BNP (1- сут.)	1,0; 1,0-1,01	0,017	1,0; 0,99-1,01	0,129
Проведенная ТЛТ	3,1; 0,84-11,46	0,089	0,932; 0,12-6,87	0,945
Кровоток TIMI 0-1	15,2; 1,84-126,56	0,012	13,1; 1,07 -160,13	0,044

С помощью ROC-анализа была получена следующая ROC - кривая (рисунки 4 и 5).

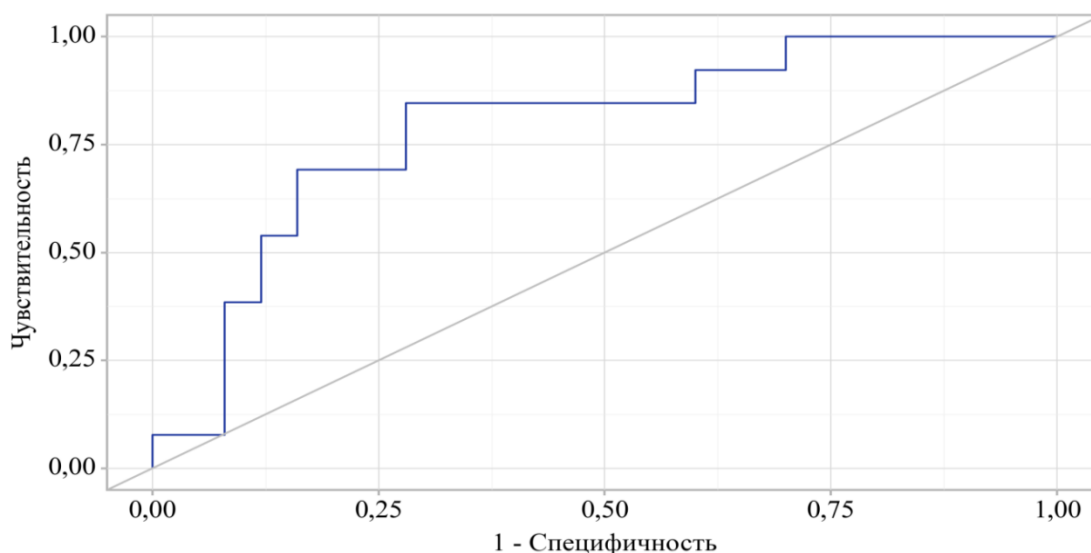


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ОН. Площадь под ROC-кривой составила $0,78 \pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,63–0,94.

Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$)

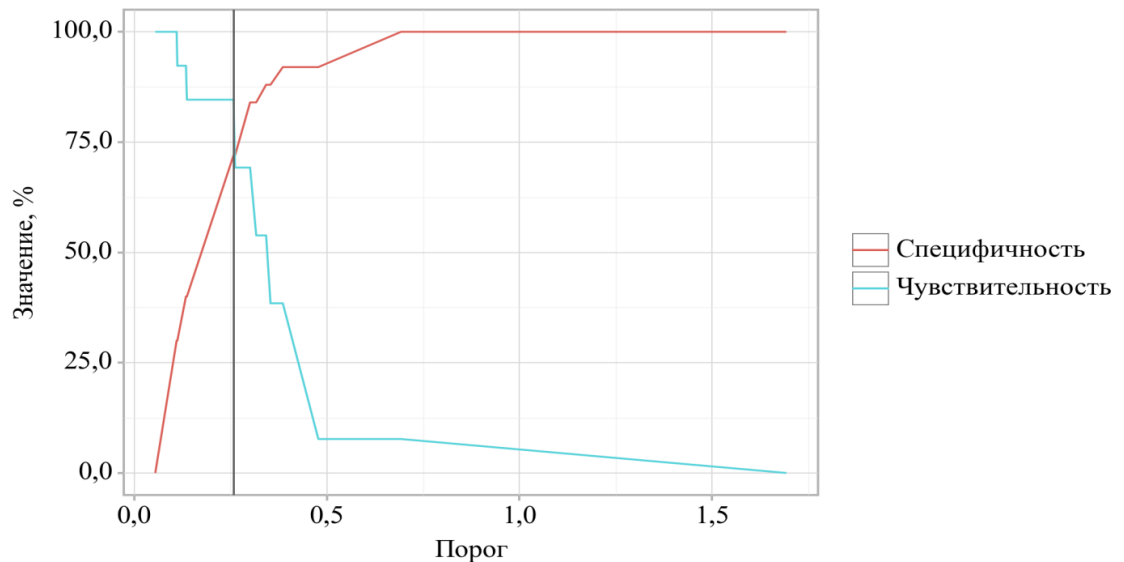


Рисунок 5 – Чувствительность и специфичность модели

Таким образом, пациенты, поступившие с ОСН *de novo* (Killip II-III) на фоне первичного ИМпST, были старше, преимущественно женского пола, реже подвергшиеся тромболитической терапии на догоспитальном этапе и чаще с полной окклюзией симптом-зависимой артерии на инвазивной коронарографии перед проведением ЧКВ. У данной категории пациентов высокий средний возраст, нарушение гемодинамики по типу застоя и отека легких явились факторами, определяющими более высокий риск внутригоспитальной смерти по шкале GRACE при поступлении в стационар и более низкую толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой перед выпиской. Подобное половое различие и более старший возраст в отношении риска развития ОСН при ИМпST подтверждают данные нескольких зарубежных исследований [172, 173, 174], в том числе данные регистра ИМ SHWEDENEART [175]. Однако следует отметить, что в анализе шведского регистра также были проанализированы пациенты и с ИМ без подъема сегмента ST.

Пациенты с ОСН чаще имели фенотип СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, с повышенным давлением наполнения ЛЖ и диастолическим типом нарушения внутрисердечной гемодинамики. Как известно, в настоящее время отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока к скорости боковой стенки фиброзного кольца митрального клапана в диастолу

($E/e'_{lat} > 14$) является наиболее точным эхокардиографическим маркером повышенного давления наполнения ЛЖ [176]. Преобладание данного фенотипа СН у больных с Killip II-III, более вероятно, связано с повышенной жесткостью миокарда ЛЖ, с меньшей податливостью камер сердца на острые изменения гемодинамики. Последнее, учитывая больший средний возраст пациентов группы ОСН, вероятно, связано с пожилым пациентом и их высоким коморбидным фоном. По данным анализа взаимосвязи, средний возраст и скорость клубочковой фильтрации достоверно коррелировали с показателями эхокардиографии, отражающие диастолическую функцию ЛЖ в раннем пост-ИМ периоде: e'_{lat} , e'_{sept} , E/A , E/e'_{sept} , объемом левого предсердия, времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ и изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ. Кроме этого, достаточно тесная корреляция перечисленных ультразвуковых показателей с СРБ свидетельствует об относительно высоком воспалительном статусе больных с ОСН как в раннем, так и в отдаленном периоде наблюдения.

Как известно, с возрастом хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанная с прогрессированием хронических неинфекционных заболеваний, в частности артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронических заболеваний легких/почек и др., способствует процессу коллагенизации и фиброзу тканей с нарушением их функции. Выявленный в раннем постинфарктном периоде разный эхокардиографический портрет пациентов в отдаленном периоде ИМ не прослеживается, что может быть обусловлено реваскуляризацией целевой артерии и оптимальной медикаментозной терапией. Тем не менее в течение года наблюдения группа ОСН показала более высокую частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В до- и тромболитическую эру лечения ИМ ОСН (Killip II-III) при ИМпСТ была ассоциирована с ранним дезадаптивным постинфарктным ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ, тогда как на сегодняшний день в условиях ранней инвазивной тактики лечения ИМ такой связи, по данным проведенного анализа, как в раннем, так и отдаленном постинфарктном периоде не выявлено.

По лабораторным данным, наличие острой левожелудочковой недостаточности было ассоциировано с более высоким воспалительным статусом в виде лейкоцитоза, нейтрофилеза, повышенного СРБ и гипергликемии при поступлении в стационар. Подобные данные описываются в работе Xu M., et al. (2018): пациенты с сохраненной контрактильной функцией миокарда и клиникой СН при первичном ИМ продемонстрировали более высокий воспалительный фон, повышенные значения NT-pro-BNP, стресс-индуцированную гипергликемию и большие размеры ЛП [177].

3.1.4 Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии в ранние сроки острого первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

У 59 пациентов оценена динамика биомеханики ЛЖ в госпитальном периоде (таблица 13). Выявлено улучшение параметров глобальной продольной, циркулярной и радиальной деформации ЛЖ к 7-м суткам болезни, также отмечена положительная динамика в виде улучшения скоростных показателей циркулярной деформации в разных сегментах ЛЖ. Значимой динамики к концу острой фазы ИМ не показали как скручивание миокарда ЛЖ, так и его вращение.

У 27 пациентов значение глобальной радиальной деформации было в пределах нормы (референсные значения 35,1–59%) [178]. У этой группы пациентов статистически значимо лучше была ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, у которых GRS был ниже нормы: $61,7 \pm 7,6$ против $54,2 \pm 7,9\%$ ($p = 0,0001$), КСО ЛЖ 33 (29,2; 42,5) против 42,9 (34,7; 64,4) мл ($p = 0,002$); ИНЛС 1,25 (1,06; 1,5) против 1,44 (1,2; 1,8) ($p = 0,003$).

Таблица 13 – Динамика показателей глобальной деформации и скручивания ЛЖ у всех пациентов (N = 59)

Показатели	1–3-е сутки	7–10-е сутки	<i>p</i>
GLS, %	-14,5 (-17,2; -10,2)	-15,40 (-18,4; -10,7)	0,0009
CS bas, %	-9,1 $\pm$ 3,9	-10,3 $\pm$ 3,8	0,055
CSR S bas /s	-0,7 (-0,9; -0,5)	-0,7 (-0,8; -0,6)	0,2
CSR E bas /s	0,5 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,9)	0,003
CSR A bas /s	0,41 (0,3; 0,6)	0,45 (0,3; 0,6)	0,9
CS mid%	-10,5 (-13,02; -8,7)	-10,9 (-13,8; -8,5)	0,68

Продолжение таблицы 13

Показатели	1–3-е сутки	7–10-е сутки	<i>p</i>
CSR S mid /s	-0,7 (-0,8; -0,6)	-0,8 (-0,9; -0,7)	0,002
CSR E mid /s	0,61 (0,48; 0,80)	0,76 (0,53; 0,85)	0,1
CSR A mid /s	0,48 (0,34; 0,69)	0,42 (0,28; 0,55)	0,004
CS ap%	-12,4 (-16,1; -7,6)	-14,4 (-16,8; -11,2)	0,04
CSR S ap /s	-0,86 (-1,13; -0,66)	-0,97 (-1,12; -0,71)	0,5
CSR E ap /s	0,89 (0,59; 1,13)	0,80 (0,67; 1,13)	0,76
CSR A ap /s	0,89 (0,59; 1,13)	0,80 (0,67; 1,13)	0,76
GCS %	-10,8 (-12,8; -8,7)	-11,1 (-13,1; -8,9)	0,03
RS bas%	25,8 (20,05; 34,6)	29,5 (23; 37,8)	0,1
RSR S bas /s	1,8 (1,08; 2,8)	2,1 (1,7; 2,7)	0,3
RSR E bas /s	-1,6 (-2,3; -1,2)	-1,3 (-2,1; -0,9)	0,59
RSR A bas /s	-1,3 (-1,7; -1)	-1,4 (-1,9; -0,9)	0,6
RS mid%	26,9 (18,5; 40,5)	31,2 (20,6; 38,4)	0,22
RSR S mid /s	2 (1,4; 2,5)	1,8 (1,5; 2,7)	0,6
RSR E mid /s	-1,8 (-2,5; -1,3)	-1,6 (-2,3; -1,25)	0,2
RSR A mid /s	-1,2 (-1,9; -0,9)	-1,6 (-2; -1)	0,3
RS ap%	23,5 (14,9; 31,9)	26,5 (19,1; 36,7)	0,01
RSR S ap /s	1,8 (1,1; 2,8)	1,8 (1,3; 2,3)	0,3
RSR E ap /s	-1,3 (-2,1; -0,9)	-1,8 (-2,3; -1,3)	0,1
RSR A ap /s	-1,2 (-1,9; -0,8)	-1,1 (-1,6; -0,7)	0,9
GRS %	25,9 (19,2; 34,8)	29,7 (23,3; 34,8)	0,003
bas Rot (°)	-7,3 (-9,7; -3,8)	-7,99 (-10,3; -4,6)	0,42
bas RotR S (°/s)	-71,1 (-85,9; -50,8)	-70,9 (-80,2; -54,1)	0,74
bas RotR E (°/s)	56,9 (36,1; 76,8)	52,5 (32,3; 71,2)	0,97
bas RotR A (°/s)	48,9 (35; 58,8)	47,3 (33,9; 61,4)	0,86
ap Rot (°)	6,9 (3,7; 9,7)	6,02 (4,3; 9,7)	0,74
ApRotR S	49,2 (38,8; 68,4)	53,04 (35; 74,4)	0,56
ApRotR E	-44,3 (-70; -34,4)	-45,3 (-60,7; -32,3)	0,84
ApRotR A	-28,4 (-41,01; -16,9)	-26,8 (-38,8; -12,6)	0,04
Twist (°)	12,4 (8,4; 16)	12,7 (8,8; 18,5)	0,35
Twist S (°/s)	94,1 (68,9; 119,2)	92,4 (65,1; 110,2)	0,15
Twist E (°/s)	-76,01 (-104,4; -55,8)	-78,2 (-100,1; -59,1)	0,71
Twist A (°/s)	-62,3 (-79,3; -43,4)	-49,2 (-71,1; -29)	0,09
Torsion	0,136 (0,086; 0,165)	0,164 (0,107; 0,212)	0,29

Примечания. GLS – глобальная продольная деформация, CS – циркулярная деформация, RS – радиальная деформация, bas – базальный, mid – средний, ap – верхушечный уровень ЛЖ, basRot – базальная ротация, apRot – апикальная ротация, RotR S – систолическая скорость ротации, RotRE – ранняя диастолическая скорость ротации, RotR A – поздняя диастолическая скорость ротации, twist – скручивание ЛЖ, twist S – систолическая скорость скручивания, twist A – ранняя диастолическая скорость скручивания, twist A – поздняя диастолическая скорость скручивания ЛЖ.

При этом глобальный циркулярный стрейн был на нижней границе нормы только у одного пациента, который наблюдался в клинике с нижним инфарктом миокарда, а у всех остальных он был снижен. Показатель глобального продольного стрейна ниже нормы был у 43 пациентов (55%) и был ассоциирован с большим объемом поражения миокарда по уровню пикового КФК МВ: 266 (119; 504) против 143 (52; 244) ед/л ($p=0,0001$), более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий по данным иКАГ, преобладанием пациентов с передней локализацией ИМ: 82% против 18% ($p=0,000002$), преобладанием лиц мужского пола: 63% против 37% ($p=0,03$); высокими показателями системного воспаления: лейкоцитоза: $13 \times 10^9/\text{л}$ против $10 \times 10^9/\text{л}$ и СРБ: 26,6 против 6,3 г/л ($p<0,05$), также худшими структурно-функциональными показателями ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики по данным стандартной эхокардиографии.

При сравнении пациентов с ПРЛЖ и без него в первые сутки ИМ межгруппового различия в показателях деформации миокарда не найдено, но на 7-е сутки в группе с ПРЛЖ отмечается снижение глобальной продольной деформации и радиальной деформации верхушечного сегмента (таблица 14).

Больные без ПРЛЖ к 7–10-м суткам ИМ показали достоверное улучшение контрактильной функции миокарда в виде прироста глобального стрейна в продольном, циркулярном, радиальном направлениях и радиальной деформации апикального сегмента ЛЖ. В группе с ПРЛЖ отмечается значимое снижение систолической скорости апикальной ротации на 7–10-е сутки заболевания.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей деформации скручивания ЛЖ в группах с и без ПРЛЖ

Группа с ПРЛЖ (N = 12)			Группа без ПРЛЖ (N = 47)		<i>p</i>			
	1–3 сутки	7–10 сутки	1–3 сутки	7–10 сутки	<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂	<i>p</i> ₃	<i>p</i> ₄
GLS %	-11,4 (-16,6; -10,5)	-12,5 (-15,1; -10,1)	-14,7 (-17,2; -11,6)	-15,9 (-18,4; -12,4)	0,49	0,04	0,17	0,001
GCS, %	-0,2±1,7	-11,7±2,3	-10,7±3,2	-11,8±3,5	0,7	0,34	0,01	0,01
CS bas %	-9,1±4,9	-10,6±4,8	-9,2±3,8	-9,9±3,6	0,98	0,6	0,06	0,14
CS mid%	-9,4±3,7	-10,5±3,4	-10,8±3,	-11,3±3,9	0,29	0,51	0,7	0,69

Продолжение таблицы 14

Группа с ПРЛЖ (N = 12)			Группа без ПРЛЖ (N = 47)		p			
	1–3 сутки	7–10 сутки	1–3 сутки	7–10 сутки	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
CS ap%	-2,2 ± 4,4	-11,3 ± 5,3	-12,2 ± 4,4	-14 ± 5,3	0,83	0,1	0,1	0,13
GRS, %	24,9 ± 8,5	27,5 ± 8,5	27,1 ± 9,3	30,4 ± 9	0,59	0,72	0,5	0,01
RS bas%	26,7 (19; 34,3)	36,5 (24,5; 40,9)	25,8 (20,5; 35)	29,3 (23; 35,2)	0,8	0,11	0,4	0,10
RS mid%	30,5 ± 10,4	31 ± 8,5	29,2 ± 13,3	32,6 ± 14,6	0,81	0,72	0,9	0,16
RS ap%	18,6 ± 12,8	18,6 ± 12,5	24,2 ± 11,9	28,5 ± 13,1	0,28	0,02	0,3	0,02
bas Rot °	-5,9 (-8,8; -3,1)	-9,8 (-10,9; -4,4)	-7,3 (-9,8; -4,3)	-7,1 (-10,3; -4,2)	0,52	0,44	0,6	0,48
bas RotR S %/s	-75,2 (-99,9; -39,4)	-68,3 (-88,3; -41,6)	-71,1 (-83,7; 51,3)	-64,5 (-80,6; -45,9)	0,7	0,75	0,6	0,50
bas RotR E %/s	55,8 (37,2; 74,3)	51,1 (32,3; 66,7)	56,9 (35; 77,5)	51,4 (29,5; 70,5)	0,8	0,9	0,6	0,91
bas RotR A %/s	49 (19,7; 59,1)	49,7 (30,1; 62,3)	48,1 (35; 58,5)	45,4 (26,3; 60,2)	0,75	0,68	0,4	0,70
apRot °	5,9 ± 3,3	6,3 ± 3,1	6,9 ± 4	6,8 ± 5	0,53	0,89	0,	0,77
apRotR S %/s	45,6 (43,8; 57,3)	35,6 (30,6; 50,9)	50,3 (38,3; 68,9)	53,6 (36,1; 74,4)	0,88	0,46	0,04	0,88
apRotR E %/s	-36,3 (-41,7; -29,5)	-43,8 (-60,2; -23)	-46,5 (-71,1; -37,2)	-45,9 (-63,4; -38,3)	0,32	0,42	0,6	0,86
apRotR A, %/s	-24,7 (-30,5; -18,6)	-19,7 (-33,9; -10,4)	-29 (-41,5; -16,4)	-25,2 (-35; -13,3)	0,61	0,54	0,24	0,07
Twist °	10,1 (5,3; 12,4)	13,6 (9,7; 17,4)	12,8 (9,5; 16)	12,2 (8,6; 18,1)	0,17	0,4	0,91	0,61
Twist S, %/s	94 ± 29,2	86,2 ± 38,2	92,5 ± 34,1	90,2 ± 37,5	0,97	0,73	0,11	0,46
Twist E, %/s	-3,7 ± 24,1	-75,7 ± 36,3	-79,3 ± 40,2	-84 ± 36,7	0,87	0,47	0,34	0,49
Twist A %/s	-52,8 ± 28,9	-48,3 ± 23,6	-61,4 ± 29,2	-52,7 ± 32,6	0,54	0,65	0,11	0,18
Torsion	0,11 (0,06; 0,14)	0,17 (0,1; 0,2)	0,14 (0,1; 0,2)	0,13 (0,1; 0,2)	0,17	0,5	0,24	0,99

Примечание – p₁ – межгрупповые различия на 1–3 сутки; p₂ – межгрупповые различия на 7–10-е сутки; p₃ – динамика в группе с ПРЛЖ; p₄ – динамика в группе без ПРЛЖ; GLS – глобальная продольная деформация, CS – циркулярная деформация, RS – радиальная деформация, bas – базальный, mid – средний, ap – верхушечный уровень ЛЖ, bas Rot – базальная ротация, apex Rot – апикальная ротация, RotR S – систолическая скорость ротации, RotRE – ранняя диастолическая скорость ротации, RotR A – поздняя диастолическая скорость ротации, Twist – скручивание ЛЖ, Twist S – систолическая скорость скручивания, Twist A – ранняя диастолическая скорость скручивания, Twist A – поздняя диастолическая скорость скручивания ЛЖ.

Таким образом, в госпитальном периоде ИМпСТ структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ зависят от уже известных показателей: продолжительности и времени ишемии миокарда, объема миокардиального повреждения, локализации инфаркта и пола. При этом больные без ПРЛЖ демонстрируют лучшее восстановление «оглушенного» ИМ к моменту выписки из стационара. Кроме того, между группами в зависимости от наличия или отсутствия раннего ПРЛЖ разницы в сывороточных уровнях общеизвестных биомаркеров воспаления (IL-6, IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-8, IL-10 и ангиогенных факторов роста VEGF-A, FGF-2, TGF-1 β) не обнаружено. Выявлены более низкие концентрации CCL22, CCL11 в группе с ранним ПРЛЖ на 7-й день ИМ, а также более высокой концентрации GM-CSF на 1-е и 7-е сутки болезни у этих пациентов.

3.2 Клинико-лабораторная характеристика у пациентов с поздним ПРЛЖ

Из 84 пациентов годовой визит всего прошли 70 пациентов, 5 пациентов умерло (1 пациент – от разрыва аневризмы брюшного отдела аорты, 2 пациента – от сердечной причины, 1 пациент – от осложнений новой коронавирусной инфекции (НКВИ), 1 пациент – от злокачественного новообразования), 4 пациента отказались от визита ввиду высокой настороженности от инфицирования НКВИ в медицинском учреждении, а остальные 5 пациентов не ответили на телефонный звонок.

Из 70 пациентов позднее ПРЛЖ развилось у 21 пациента (таблица 15). В группе позднего ПРЛЖ количество мужчин, частота передней локализации и Q-образующего инфаркта миокарда было значимо больше. Достоверного различия по общему времени ишемии между группами не выявлено.

Таблица 15 – Клиническая характеристика пациентов с поздним ПРЛЖ

Характеристики	Группа без РЛЖ (N = 49)	Группа с РЛЖ (N = 21)	p
Возраст, лет	61,4 ± 10,5	59,3 ± 11	0,45
Мужской пол/ n (%)	29 (56,9)	20 (90,9)	0,004
Гипертония, n (%)	48 (94,1)	20 (90,9)	0,61
Сахарный диабет, n (%)	14 (27,5)	4 (18,2)	0,39
Курение (активное), n (%)	30 (61,2)	12 (54,6)	0,59
ИМТ, кг/м ²	30,1±5,9	28,1±4,6	0,15
Общее время ишемии, мин	240 (182; 320)	229 (178; 275)	0,45
Передний ИМ, n (%)	22 (43,1)	16 (72,7)	0,02
Q – ИМ, n (%)	40 (78,4)	22 (100)	0,01
Многососудистое поражение КА, n (%)	16 (31)	9 (41)	0,43
Степень кровотока ИСКА по TIMI, n (%):			
TIMI 0-1	2 (4%)	0 (0%)	0,49
TIMI 2	4 (8%)	3 (14%)	
TIMI 3	43 (88%)	18 (86%)	
Тромболитическая терапия, n (%)	26 (51%)	9 (41%)	0,42

У пациентов с ПРЛЖ маркеры некроза миокарда в 1-е сутки ИМ и маркер миокардиального стресса NT-pro-BNP на 1-е, 7-е сут, через 6 и 12 мес. были значимо выше (таблица 16).

Также в группе ПРЛЖ отмечены более высокие уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения и более низкие значения моноцитов в первые сутки ИМ. При этом высокие показатели эритроцитов выявлены и к годовому визиту. Кроме того, на протяжении всего острого периода ИМ у больных первой группы были выше уровни печеночных трансаминаз и креатинина (таблица 16).

Таблица 16 – Лабораторные данные пациентов с поздним ПРЛЖ

Показатели	Группа без РЛЖ (N = 49)	Группа с РЛЖ (N = 21)	p
Лейкоциты, (при поступлении)	10,7 (8,4; 12,9)	13 (9,4; 16)	0,06
Лейкоциты, (2-3 сут.)	8,7 (6,5; 11,1)	10,2 (9,4; 11,4)	0,04
Нейтрофилы, % (1-е сут.)	65,9 (56,6; 74,2)	73,7 (62,2; 81,2)	0,03
Нейтрофилы, % (2-3 сут.)	59,8 (52,3; 67,5)	64,2 (55,3; 70)	0,15
Моноциты, % (1-е сут.)	7,9 (2,9; 9,2)	6,3 (5,3; 7,8)	0,04
Моноциты, % (7-е сут.)	9,7 (8,3; 11,6)	9,4 (8,1; 10,5)	0,6
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты (1-е сут.)	2,8 (1,7; 4,2)	3,9 (2,2; 6,3)	0,03
Эритроциты (1-е сут.)	4,7 (4,4; 5)	4,8 (4,7; 5,3)	0,03
Гемоглобин (1-е сут.)	140 (131; 150)	147 (137; 159)	0,03
Креатинин, мкмоль/л (1-е сут.)	85,6 (75; 99,9)	96 (84,9; 120)	0,07
Креатинин, мкмоль/л (1-е сут.)	88 (79; 98)	106 (88; 124)	0,002
Креатинин, мкмоль/л (5-7-е сут.)	87,5 (78; 100)	105 (85; 135)	0,004
АЛТ, ед (1-е сут.)	35,2 (22,4; 62,8)	70 (40,8; 88,5)	0,001
АЛТ, ед/л (3-тьи сут.)	39 (28,8; 63,8)	65,3 (55,1; 85)	0,0009
АЛТ, ед/л (перед выпиской)	32,7 (23,2; 50,3)	52,1 (30,8; 76,4)	0,01
АСТ, ед/л (1-е сут)	57,4 (36; 141,9)	246 (74,7; 488)	0,002
АСТ, ед/л (3-тьи сут)	87 (54,2; 178,1)	233,3 (76,2; 345)	0,02
АСТ, ед/л (7-е сут)	29,4 (20,9; 38,4)	33,8 (23,8; 47,7)	0,23
СРБ, мг/мл (1-е сут.)	13,8 (4,25; 29,8)	26,1 (12,8; 69,8)	0,03
Маркеры повреждения миокарда			
КФК МВ, ед/л (через 6 часов)	220 (116,7; 330)	553 (456; 692)	0,01
КФК МВ, ед/л (через 24 часа)	153 (82,7; 272,1)	265,7 (168; 441)	0,01
КФК МВ (через 2-3 сут.)	37,3 (24,5; 56,8)	53,3 (40; 81,2)	0,06
Тропонин I, нг/мл (первые 24 ч)	54,1 (19; 97,1)	88,4 (68; 137,5)	0,006
Тропонин I, нг/мл (2-3-е сут.)	11,3 (7,1; 32,1)	24,5 (14,3; 62,4)	0,09
Тропонин I, нг/мл (5-6-е сут.)	1,5 (0,5; 6,2)	4,1 (1,5; 8,2)	0,06
БСЖК, пг/мл (первые 24 ч)	8537	15368	0,03
БСЖК, пг/мл (7-е сут.)	1677	2058	0,11
Маркер миокардиального стресса			
NT-pro-BNP, пг/мл (1-есут.)	173,2 (78; 325)	288 (231; 474,4)	0,01
NT-pro-BNP, пг/мл (7-есут.)	166,2 (68,4; 306)	451 (213; 566,1)	0,0008
NT-pro-BNP, пг/мл (6-ймес.)	77,9 (34,6; 145,6)	188 (95,4; 383,5)	0,002
NT-pro-BNP, пг/мл (12 мес.)	84,8 (46,8; 155,6)	174 (111,3; 305)	0,002

3.3 Параметры трансторакальной эхокардиографии и их динамика у пациентов с поздним ПРЛЖ после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Проведен сравнительный анализ основных эхокардиографических показателей между пациентами с поздним ПРЛЖ и без него (таблица 17).

Таблица 17 – Эхокардиографические параметры в группах с и без ПРЛЖ к 6-му и 12-му месяцу после первичного ИМпST

Показатели	6-й месяц			12-й месяц		
	С поздним ПРЛЖ (N = 49)	Без позднего ПРЛЖ (N = 21)	P	Без позднего ПРЛЖ (N = 49)	С поздним ПРЛЖ (N = 21)	P
иВЛП, мл/м ²	33,5 ± 7,6	37,3 ± 7,3	0,06	32,3 ± 7,1	38,6 ± 6,4	<0,001
КДР, мм	48,5 ± 4,6	53,8 ± 5,1	<0,001	48,5 ± 4,7	54,7 ± 5,6	<0,001
КСР, мм	32,8 ± 4,3	38,7 ± 5,8	<0,001	32,6 ± 5,1	40 ± 5	<0,001
КДИ, мл/м ²	47 (40; 52,1)	68,7 (59; 77)	<0,001	48,3 (40,1; 55,8)	75 (62,8; 87)	<0,001
КСИ, мл/м ²	17,9 (14,5; 21)	32,2 (25; 43,7)	<0,001	18,1 (12,8; 22)	37,4 (29,6; 49)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,6 ± 6,6	49,7 ± 8	<0,001	62 ± 8,3	47,2 ± 8,3	<0,001
ИНЛС	1,25 (1,1; 1,3)	1,87 (1,7; 1,9)	<0,001	1,25 (1,1; 1,4)	1,87 (1,62; 2,1)	<0,001
ИММ г/м ²	98,2 ± 19,4	106,9 ± 20,6	0,1	95,3 ± 19,1	106,5 ± 14	0,01
ИС	0,54 ± 0,04	0,55 ± 0,05	0,95	0,57 ± 0,18	0,56 ± 0,06	0,79
УИ, мл/м ²	34,6 ± 5	33,9 ± 6,2	0,64	33,6 ± 4,8	33,6 ± 7,5	0,97
СИ, мл/м ²	2,2 ± 0,36	2 ± 0,32	0,14	2,2 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,08
S ПЖ	11,5 (10; 13)	10 (9; 12)	0,07	11 (10; 14)	10 (9; 12)	0,01
TAPSE	22 (20; 24)	21 (20,2; 23,5)	0,15	21 (19,5; 24)	20 (18,5; 23)	0,39
MP, ст.	-	-	-	0,0 (0,0;0,5)	0,5 (0,5;1)	0,002

Выявлены значимые межгрупповые различия линейных (КДР, КСР), объемных (КДИ, КСИ, иВЛП) параметров ЛЖ, показателей контрактильной функции ЛЖ (ФВ, ИНЛС) через 6 и 12 месяцев от начала первичного ИМ. При этом к годовому визиту отмечается присоединение эхокардиографических признаков прогрессирования ишемической кардиомиопатии в виде снижения

систолической скорости правого желудочка, увеличения индекса массы миокарда, степени митральной регургитации и нарушения центральной гемодинамики в виде тенденции к низким цифрам сердечного индекса ЛЖ в группе с поздним ПРЛЖ.

Анализ динамики полости ЛЖ в течение года показал статистически значимое их изменение только в группе ПРЛЖ во всех точках, а именно: прогрессирующее увеличение объемов ЛЖ – КДИ к 7 сут., 6 мес. и 12 мес. и КСИ ЛЖ с существенным снижением ФВ ЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде ЛЖ. Группа без ПРЛЖ за весь период наблюдения отличалась более стабильными цифрами КДИ ЛЖ и, напротив, лучшей динамикой функции ЛЖ в виде значимого прироста КСИ ЛЖ и уменьшения ИНЛС с 1-х суток по 6-й месяц наблюдения. Динамика медиан и средних значений в виде диаграмм представлены на рисунках 6–13.

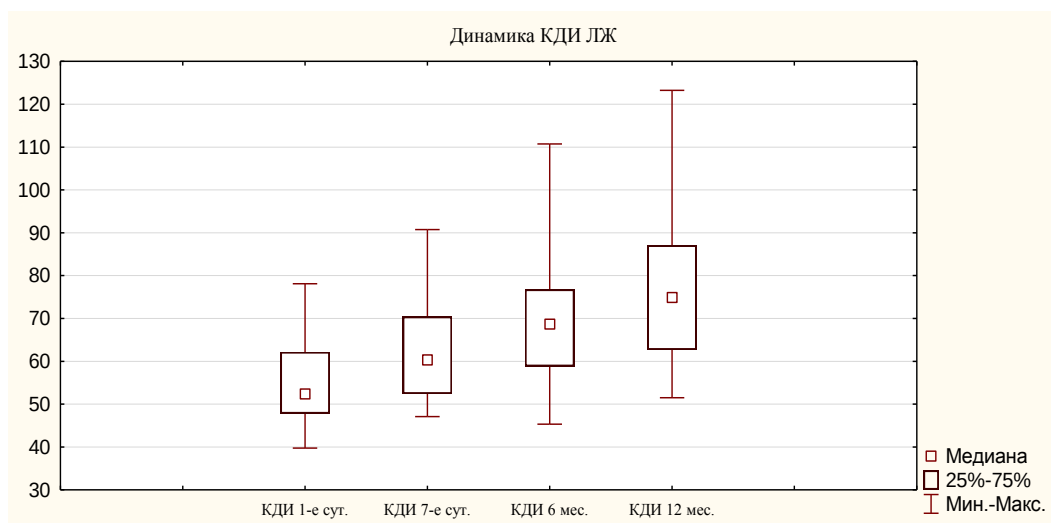


Рисунок 6 – Динамика КДИ ЛЖ у пациентов с ПРЛЖ в течение 12 месяцев

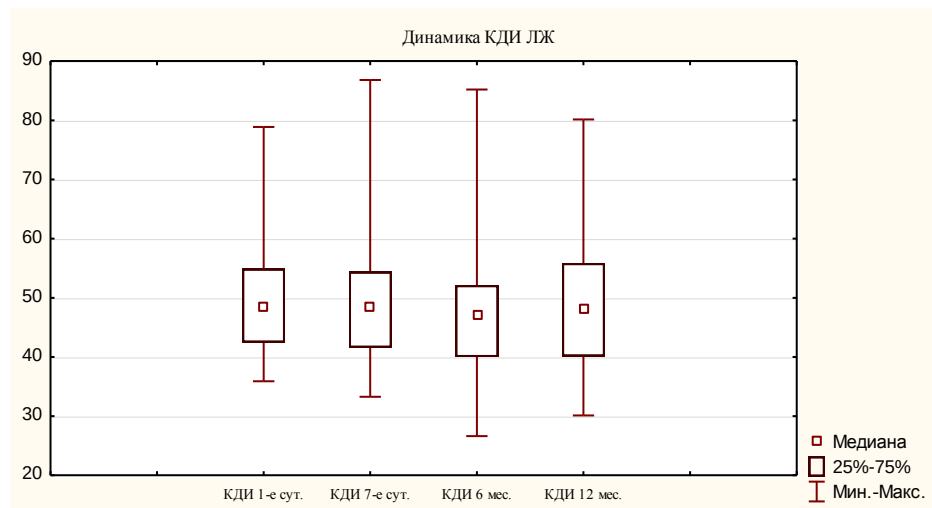


Рисунок 7 – Динамика КДИ ЛЖ в течение 12 месяцев у пациентов без ПРЛЖ

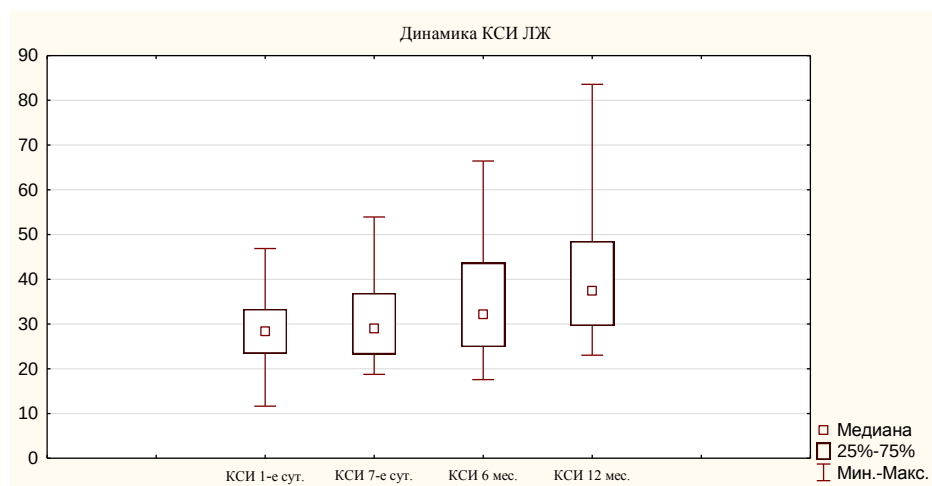


Рисунок 8 – Динамика КСИ ЛЖ у пациентов с ПРЛЖ в течение 12 месяцев

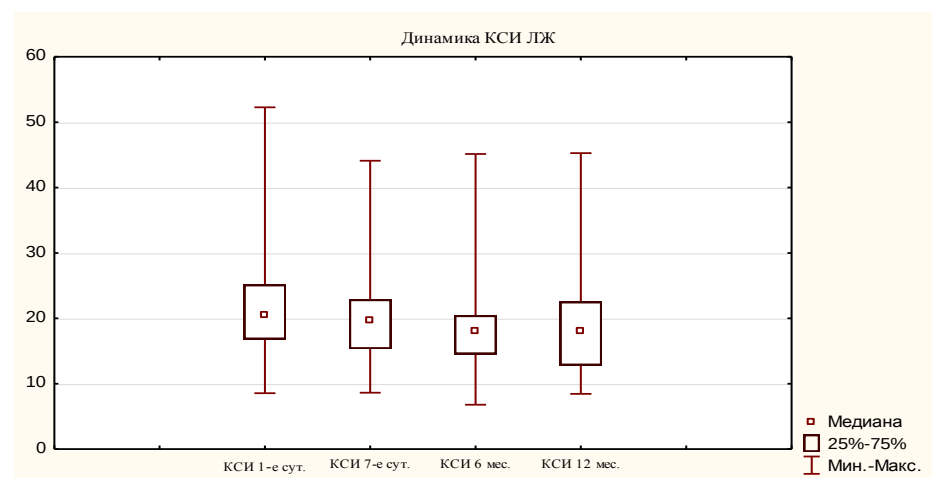


Рисунок 9 – Динамика КСИ ЛЖ в течение 12 месяцев у пациентов без ПРЛЖ

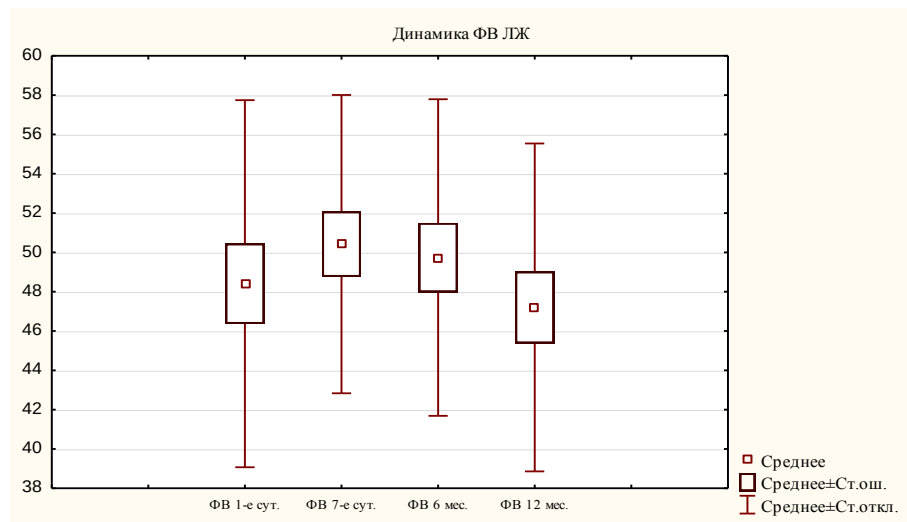


Рисунок 10 – Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с ПРЛЖ в течение 12 месяцев

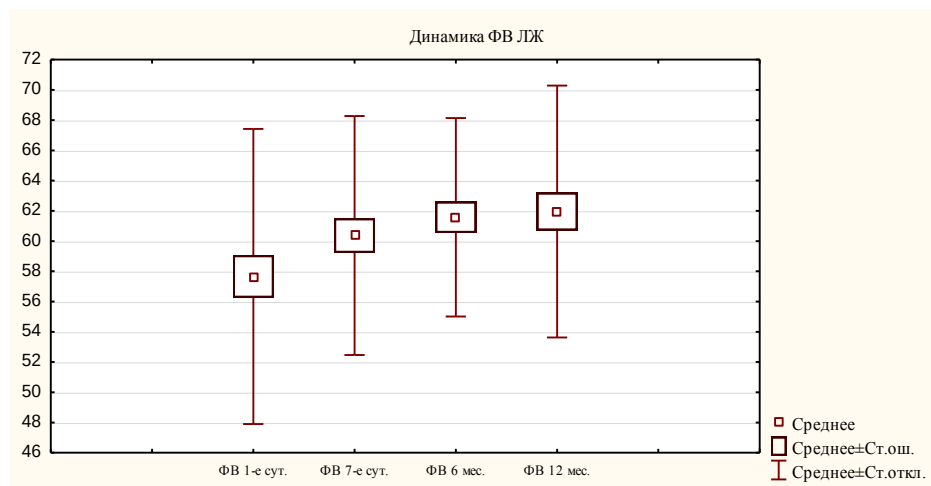


Рисунок 11 – Динамика ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев у пациентов без ПРЛЖ

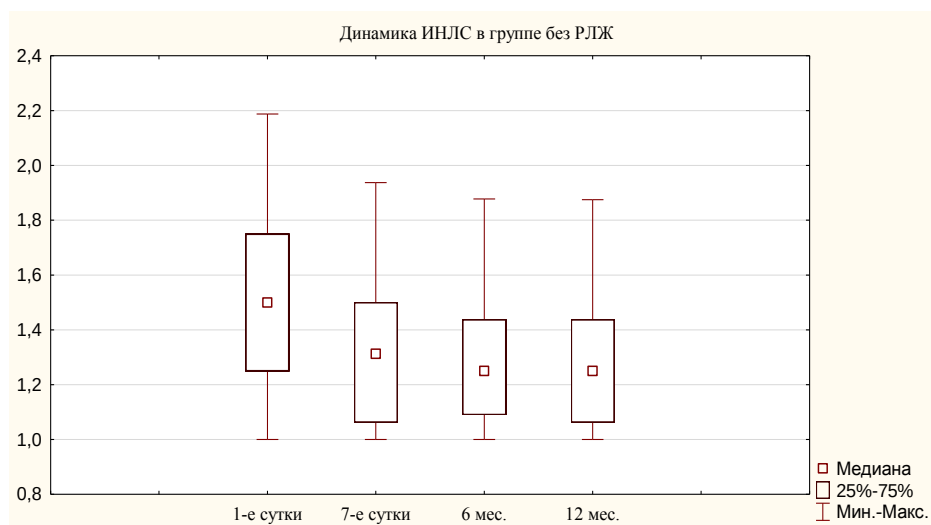


Рисунок 12 – Динамика ИНЛС у пациентов без ПРЛЖ в течение 12 месяцев

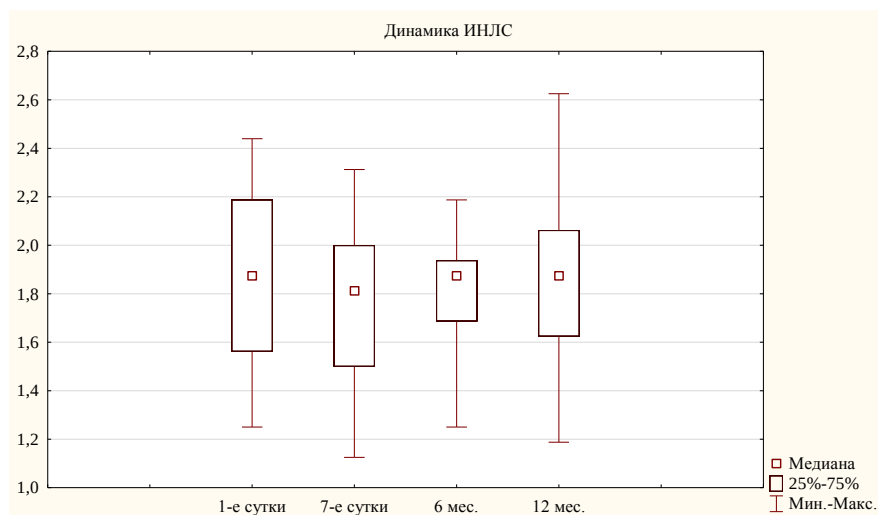


Рисунок 13 – Динамика ИНЛС у пациентов без ПРЛЖ в течение 12 месяцев

3.4 Параметры 2D speckle tracking эхокардиографии и их динамика в поздние сроки первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

К годовому визиту, как и в ранние сроки ИМ, у пациентов с поздним ПРЛЖ показатели продольной, циркулярной и радиальной глобальной деформации миокарда ЛЖ были существенно ниже по сравнению с пациентами без ПРЛЖ (таблица 18). В группе с ПРЛЖ только у трех пациентов значение глобальной продольной деформации находилось в пределах нормальных референсных значений. Медиана данного показателя у остальных 19 пациентов составила -10,3 (-13,7; -8,4) %. При этом общее время ишемии миокарда у трех пациентов с нормальным значением было значимо меньше: 161 (145; 180) vs 240 (180; 320) минут ($p=0,049$).

У большинства пациентов показатели глобальной циркулярной деформации ЛЖ были ниже нормы, и только у восьмерых пациентов данное значение превышало -15,4%. Следует отметить, что у отмеченных восьмерых пациентов время ишемии миокарда также было меньше: 180 (132,5; 258) vs 240 (180; 320) минут. У всех пациентов в группе позднего ПРЛЖ значения глобальной деформации ЛЖ в циркулярном направлении находились ниже нормальных значений.

Таблица 18 – Показатели 2D speckle tracking через 1 год после ИМ

Показатели	Группа с ПРЛЖ (N = 21)	Группа без ПРЛЖ (N = 46)	P
GLS %	-10,2 (-13,2; -8,4)	-16,8 (-18,7; -13,9)	0,00003
LSR 5ch	-0,5 (-0,6; -0,4)	-0,8 (-1; -0,7)	0,000002
LSR 4 ch	-0,5 (-0,7; -0,4)	-0,8 (-0,9; -0,7)	0,000003
LSR 2ch	-0,5 (-0,6; -0,5)	-0,89 (-1; -0,8)	0,00001
GCS %	-10,9 (-12,3; -9,2)	-12,5 (-14,6; -10,3)	0,01
CS bas %	-10,7 (-12; -9,2)	-9,7 (-12,8; -8,1)	0,53
CS bas Rate S	-0,7 (-0,8; -0,6)	-0,7 (-0,9; -0,6)	0,23
CS bas Rate A	0,7 (0,6; 0,9)	0,7 (0,5; 0,9)	0,61
CS bas Rate E	0,3 (0,2; 0,6)	0,4 (0,3; 0,6)	0,55
CS mid %	-11,6 (-13,3; -10,3)	-13,3 (-14,8; -10)	0,22
CS mid Rate S	-0,6 (-0,8; -0,6)	-0,8 (-0,9; -0,7)	0,03
CS mid Rate E	0,8 (0,6; 0,9)	0,7 (0,6; 0,9)	0,69
CS mid Rate A	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)	0,02
CS apex %	-19 (-14,2; -5,9)	-14,9 (-17,8; -12,7)	0,001
CS apex Rate S	-0,5 (-0,7; -0,4)	-0,9 (-1; -0,8)	0,000005
CS apex Rate E	0,8 (0,6; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	0,13
CS apex Rate A	0,4 (0,3; 0,6)	0,7 (0,5; 0,9)	0,0006
GRS %	24,7 (20,3; 27,5)	30,2 (24,3; 40)	0,005
RS bas %	28,8 (24,3; 39,6)	30,5 (24; 40)	0,55
RS bas Rate S	1,6 (1,4; 2)	2,1 (1,7; 2,6)	0,01
RS bas Rate E	-1,4 (-2,2; -1,1)	-1,5 (-2; -1,3)	0,83
RS bas Rate A	-1,3 (-1,7; -0,8)	-1,7 (-2,5; -1,3)	0,012
RS mid%	25,6 (17; 29,3)	31,3 (23; 45,6)	0,017
RS mid Rate S	1,4 (1,1; 1,6)	1,8 (1,4; 2,3)	0,004
RS mid Rate E	-1,2 (-1,9; -0,8)	-1,9 (-2,8; -1,3)	0,002
RS mid Rate A	-1 (-1,3; -0,7)	-1,5 (-1,7; -1,1)	0,01
RS apex %	15 (10; 23,5)	25 (19,5; 33,5)	0,0017
RS apex Rate S	1 (0,6; 1,2)	1,7 (1,3; 2,1)	0,0006
RS apex Rate E	-0,8 (-1,8; -0,6)	-1,6 (-2,4; -1,3)	0,001
RS apex Rate A	-0,7 (-1,2; -0,4)	-1,1 (-1,7; -0,6)	0,06
bas Rot (°)	-6,5 (-10,7; -4,5)	-6,4 (-8,4; -3,1)	0,34
bas RotR S (°/s)	-52,5 (-70; -36,1)	-59 (-72,2; -39,5)	0,46
bas RotR E (°/s)	37,2 (32,9; 64,5)	52 (30,6; 70)	0,73
bas RotR A (°/s)	29,5 (15,3; 46,4)	34,5 (22; 55,8)	0,42
apex Rot (°)	3,8 (2,4; 7,9)	8,2 (5,2; 11,3)	0,04
apex RotR S (°/s)	33,9 (24,1; 49,2)	56,3 (40,5; 72,2)	0,001
apex RotR E (°/s)	-37,2 (-49,2; -18,6)	-46,3 (-61,3; -32,8)	0,07
apRotR A (°/s)	-12 (-26,3; -7,7)	-29,1 (-39,4; -15,3)	0,004
Twist (°)	13,8 (7,9; 15,6)	12,6 (9,6; 17)	0,4
Twist S (°/s)	76,6 (53,6; 95,2)	89,1 (72,2; 113,8)	0,06
Twist E (°/s)	-74,5 (-99,5; -62,5)	-78,2 (-109,4; -62,3)	0,5
Twist A (°/s)	-35 (-48,1; -19,7)	-62,9 (-84,2; -36,1)	0,004
Torsion	0,14 (0,08; 0,18)	0,15 (0,11; 0,21)	0,22

В отличие от циркулярной и глобальной деформации, более половины пациентов имели нормальные цифры глобальной радиальной деформации, то есть значения в диапазоне 28% и выше. Пациенты с показателем ниже 28% отличались более высоким уровнем миокардиального повреждения в раннем постинфарктном периоде, в частности, большим уровнем КФК МВ при поступлении в стационар: 236 (129; 372) vs 147 (94; 266) ед/л ($p = 0,08$) и на 2-3-и сутки ИМ: 55,8 (40; 80) vs 39,8 (24,4; 56,3) ед/л ($p = 0,01$), а также тропонина I при выписке из стационара: 4,3 (1,2; 10,5) vs 1,7 (0,7; 5,2) нг/л ($p = 0,03$). В группе ПРЛЖ доля больных со значением данного параметра ниже нормы составила 57%.

Апикальная ротация у 53 пациентов (76%) была ниже 13° . Данная группа больных также отличалась более высокими цифрами маркеров некроза миокарда, а именно КФК МВ в момент госпитализации и тропонина I при выписке из стационара. В группе с ПРЛЖ апикальная ротация была значимо ниже, чем у больных без ПРЛЖ. Связи с локализацией ИМ и значениями апикальной ротации не выявлено. Медиана базальной ротации в обеих группах находилась на нижней границе нормы без значимой межгрупповой разницы.

Помимо этого, в группе с ПРЛЖ показатели как систолической, так и диастолической скорости деформации миокарда во всех направлениях и преимущественно в медиальных и апикальных уровнях ЛЖ были значимо хуже. Последнее, вероятно, обусловлено преобладанием в данной группе доли больных с передним ИМ.

В группе без ПРЛЖ, в отличие от ПРЛЖ, показано достоверное улучшение глобальной циркулярной деформации, скоростных показателей (LSR 5ch), апикальной ротации и скручивания миокарда ЛЖ в динамике с 6-го по 12-й месяц наблюдения (таблица 19).

Динамика глобальных деформаций миокарда по трем направлениям в течение года представлена на Рисунках 14, 15 и 16.

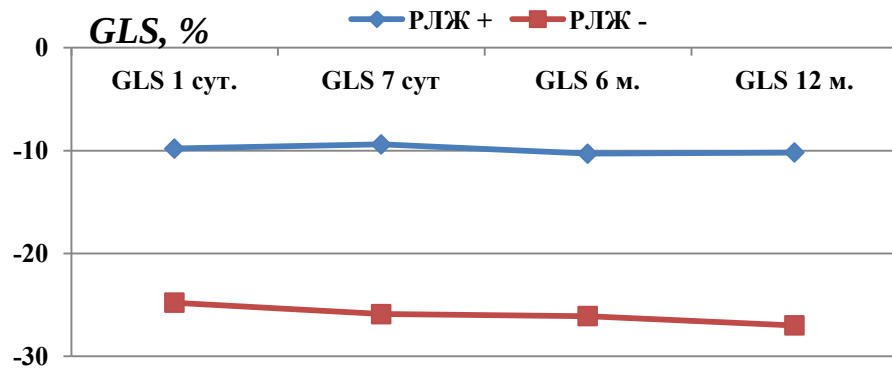


Рисунок 14 – Динамика глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ в зависимости от типа ремоделирования в течение 12 месяцев

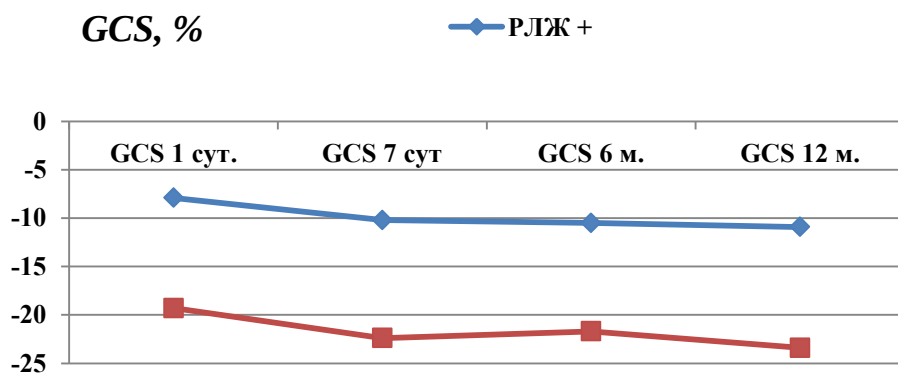


Рисунок 15 – Динамика глобальной циркулярной деформации миокарда ЛЖ в зависимости от типа ремоделирования в течение 12 месяцев

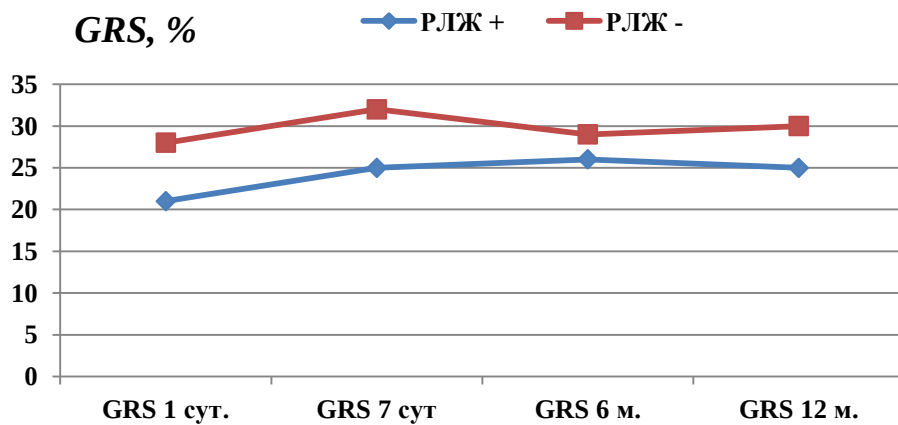


Рисунок 16 – Динамика глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ в зависимости от типа ремоделирования в течение 12 месяцев

Таблица 19 – Динамика показателей 2D speckle tracking эхокардиографии левого желудочка

	Группа с ПРЛЖ (N = 21)			Группа без ПРЛЖ (N = 64)			<i>p</i>			
	7–10-е сутки (T2)	6 месяц (T3)	12 месяц (T4)	7–10-е сутки (T2)	6 месяц (T3)	12 месяц (T4)	<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂	<i>p</i> ₃	<i>p</i> ₄
GLS %	-9,4 (-10,2; -8,6)	-10,3 (-11,8; -9)	-10,2 (-13,2; -8,4)	-16,6 (-19,5; -13,8)	-15,8 (-17; -14,1)	-16,8 (-18,7; -13,9)	0,16	0,35	0,16	0,03
LSR 5ch	-0,55 (-0,62; -0,49)	-0,52 (-0,69; -0,37)	-0,49 (-0,60; -0,42)	-0,92 (-1; -0,7)	-0,77 (-0,91; -0,66)	-0,82 (-1,0; -0,69)	0,23	0,49	0,007	0,05
LSR 4ch	-0,47 (-0,58; -0,41)	-0,49 (-0,58; -0,39)	-0,48 (-0,70; -0,41)	-0,94 (-1,17; -0,79)	-0,83 (-0,94; -0,66)	-0,82 (-0,52; -0,72)	0,39	0,44	0,01	0,52
LSR 2ch	-0,56 (-0,75; -0,49)	-0,49 (-0,65; -0,45)	-0,52 (-0,65; -0,45)	-0,95 (-1,1; -0,75)	-0,82 (-0,94; -0,76)	-0,9 (-0,98; -0,79)	0,03	0,47	0,04	0,18
GCS, %	-10,2 (-11,4; -7,5)	-10,5 (-12; -9,7)	-10,9 (-12,4; -9,2)	-12,2 (-14,5; -10,1)	-11,2 (-13,8; -9,8)	-12,5 (-14,6; -10,3)	0,54	0,27	0,54	0,01
CS bas %	-10,7 (-13,6; -8,9)	-10,7 (-11,8; -9)	-10,7 (-12; -9,2)	-9,5 (-12,5; -8,4)	-9,3 (-11; -7,4)	-9,7 (-12,8; -8,1)	0,43	0,90	0,43	0,17
CS mid%	-8,4 (-13,1; -5,9)	-11,6 (-12,4; -10,8)	-11,6 (-13,3; -10,3)	-12,1 (-14,8; -9,8)	-11,3 (-14,7; -9,6)	-13,3 (-14,8; -10)	0,002	0,87	0,44	0,32
CS ap%	-8,6 (-14,2; -6,1)	-10 (-13; -7,9)	-10 (-14,2; -5,9)	-14,7 (-18,4; -11,6)	-14,5 (-18,2; -10,8)	-14,9 (-17,8; -12,6)	0,43	0,32	0,94	0,17
GRS, %	24,8 (18,6; 32,7)	25,9 (21; 29)	24,7 (20,3; 27,5)	31,8 (26,2; 36,8)	28,6 (23,5; 35,2)	30,2 (24,3; 40)	0,2	0,35	0,16	0,34
RS bas%	32,3 (24,3; 38,8)	29 (21,6; 38)	28,8 (24,3; 39,6)	29 (23; 35,2)	27,3 (20,5; 43)	30,4 (24; 40)	0,2	0,57	0,82	0,48
RS mid%	25,2 (21,3; 36,5)	25,4 (21,5; 37,4)	25,6 (17; 29,3)	34,8 (23,5; 44)	31,4 (19,2; 46,5)	31,3 (23; 45,6)	0,34	0,13	0,24	0,56
RS ap%	14,2 (11,3; 26,5)	14,5 (8; 20,3)	15 (10; 23,5)	31,1 (20,7; 37,5)	25 (18; 30)	25 (19,5; 33,5)	0,3	0,49	0,08	0,95
bas Rot °	-8,8 (-10,5; -5,5)	49,8 (38,3; 67,8)	-6,5 (-10,7; -4,5)	-7,3 (-10,4; -3,9)	-6,1 (-9,1; -4,4)	-6,4 (-8,4; -3,1)	0,13	0,23	0,12	0,86

Продолжение таблицы 19

Группа с ПРЛЖ (N = 21)				Группа без ПРЛЖ (N = 64)			<i>p</i>			
bas RotR S %s	-62,9 (-80,6; -42,7)	-50,3 (-67,3; -37,2)	-52,5 (-70; -36,1)	-68,7 (-80,9; -44,8)	-61,8 (-75,5; -44,8)	-59,1 (-72,2; -39,5)	0,03	0,72	0,07	0,44
bas RotR E %s	60,2 (41,6; 68,9)	49,8 (38,3; 67,8)	37,2 (32,9; 64,5)	51,4 (29,5; 70,5)	53 (97,9; 39,3)	52 (30,6; 70)	0,51	0,62	0,49	0,12
bas RotR A %s	37 (18,6; 48,1)	30,1 (15,3; 41,6)	29,5 (15,3; 46,4)	47 (26; 63,4)	41,6 (23; 55,1)	34,4 (21,9; 55,8)	0,01	0,26	0,22	0,55
Ap. Rot °	4,6 (3,6; 6)	5,3 (3,9; 8,6)	3,8 (2,4; 7,9)	7,9 (4,5; 9,6)	8,1 (4,5; 12,9)	8,2 (5,2; 11,3)	0,29	0,80	0,04	0,43
Ap Rot R S %s	27,9 (21,9; 37,2)	30,6 (23; 41,6)	33,9 (24; 49,2)	61,2 (42,7; 72,2)	54,7 (35; 79,8)	56,3 (40,5; 72,2)	0,71	0,45	0,33	0,69
Ap. Rot R E %s	-39,9 (-56,9; -25,2)	-30,4 (-43,7; -20,8)	-37,2 (-49,2; -18,6)	-45,9 (-63,4; -32,8)	-45,9 (-64,5; -36,1)	-46,2 (-61,2; -32,8)	0,2	0,50	0,1	0,29
apRotR A %s	-9,8 (-19,7; -1,1)	-17,5 (-21,9; -7,7)	-12 (-26,3; -7,7)	-27,3 (-38,3; -15,3)	-25,2 (-43,7; -17,5)	-29,1 (-39,4; -15,3)	0,53	0,83	0,22	0,76
Twist °	11,6 (7,9; 13,6)	11,6 (7,7; 17)	13,7 (7,9; 15,6)	13,4 (9,3; 18,9)	13,9 (10,8; 19,2)	12,6 (9,6; 17)	0,71	0,58	0,78	0,83
Twist S %s	73,8 (54,7; 96,3)	66,2 (45,9; 96,2)	76,6 (53,6; 95,2)	95,2 (68,9; 124,7)	89,7 (70; 113,7)	89,1 (72,2; 113,8)	0,28	0,1	0,46	0,90
Twist E %s	-79,8 (-98,4; -45,9)	-60,2 (-82; -44,8)	-74,5 (-99,5; -62,5)	-75 (-103,9; -60,6)	-85,4; (-98,4; -63,4)	-78,2 (-109,4; -62,3)	0,06	0,26	0,57	0,74
Twist A %s	-33,7 (-40,5; -13,1)	-38,8 (-56,9; -32,7)	-35 (-48,1; -19,7)	-58 (-82; -35)	-44,3 (-76,6; -28,4)	-62,9 (-84,2; -36,1)	0,31	0,87	0,08	0,04
Примечание – p_1 – статическая значимость разницы показателей в группе с РЛЖ Т2-Т3, p_2 – статическая значимость разницы показателей в группе с РЛЖ Т3-Т4, p_3 – статическая значимость разницы показателей в группе без РЛЖ Т2-Т3, p_4 – статическая значимость разницы показателей в группе без РЛЖ Т3-Т4.										

3.5 Взаимосвязь показателей биомеханики сердца со стандартными эхокардиографическими показателями у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

По результатам корреляционного анализа была показана тесная связь глобальной продольной деформации со стандартными параметрами эхокардиографии, характеризующими структурно-функциональную перестройку ЛЖ, а именно: положительная корреляция с КДИ, КСИ, ИНЛС, ИММ ЛЖ, отрицательная – с ФВ и УИ ЛЖ (таблица 20). Также обнаружена связь между глобальной деформацией в радиальном направлении с функциональными показателями сердца (КСИ, ФВ, ИНЛС ЛЖ, ударный и сердечный индекс ЛЖ). В отличие от радиального стрейна, глобальная циркулярная деформация была связана только с объемными параметрами ЛЖ, ФВ и ИНЛС ЛЖ. Радиальная и циркулярная деформация апикальных сегментов, а также апикальная ротация отличались наличием связи со всеми основными параметрами эхокардиографии в сравнении с остальными сегментами и базальной ротацией ЛЖ. Кроме того, также показано наличие низкой силы взаимосвязь скручивания ЛЖ с КДИ, КСИ и ФВ ЛЖ.

Обнаружено, что систолическая скорость продольной деформации во всех позициях коррелировала со структурно-функциональными параметрами сердца (таблица 21). Скоростные показатели деформации в радиальном направлении в систолу также показали такую связь на всех уровнях ЛЖ, в отличие от циркулярного, у которой связь с КДИ, КСИ, ФВ и ИНЛС ЛЖ выявлена только в верхушечных сегментах.

Таким образом, практически все показатели 2D speckle tracking эхокардиографии в отдаленном постинфарктном периоде продемонстрировали высокой и умеренной силы связь со стандартными параметрами эхокардиографии, подтверждая вовлеченность в процесс ремоделирования всех слоев и сегментов миокарда, а также показывая высокую воспроизводимость методики 2D speckle tracking эхокардиографии.

Таблица 20 – Корреляции между основными показателями деформации миокарда и стандартными эхокардиографическими показателями

Показатель и на 12 мес. визит	GLS, %	GCS, %	CS,bas, %	CS, mid, %	CS, apex, %	GRS, %	RS, bas %	RS, mid %	Rs, apex %	Twist, °	Apex Rot, °	Bas Rot, °
КДИ ЛЖ, мл/м ²	r=0,73 p<0,001	r=0,36 p=0,0036	r=-0,06 p=0,6	r=0,07 p=0,56	r=0,57 p<0,001	r=-0,48 p<0,001	r=-0,16 p=0,2	r=-0,47 p<0,001	r=-0,42 p<0,001	r=-0,26 p=0,03	r=-0,37 p=0,002	r=-0,12 p=0,33
КСИ ЛЖ, мл/м ²	r=0,8 p<0,001	r=0,40 p<0,001	r=-0,02 p=0,86	r=0,09 p=0,46	r=0,61 p<0,001	r=-0,54 p<0,001	r=-0,19 p=0,11	r=-0,50 p<0,001	r=-0,49 p<0,001	r=-0,27 p=0,03	r=-0,37 p=0,002	r=-0,12 p=0,32
ФВ ЛЖ, %	r=-0,83 p<0,001	r=-0,34 p=0,005	r=0,02 p=0,82	r=-0,06 p=0,6	r=-0,52 p<0,001	r=0,60 p<0,001	r=0,21 p=0,08	r=0,55 p<0,001	r=0,55 p<0,001	r=0,26 p=0,03	r=-0,36 p=0,002	r=0,1 p=0,38
ИНЛС	r=0,71 p<0,001	r=0,41 p<0,001	r=-0,03 p=0,76	r=0,1 p=0,42	r=0,59 p<0,001	r=-0,52 p<0,001	r=-0,2 p=0,1	r=-0,48 p<0,001	r=-0,46 p<0,001	r=-0,1 p=0,39	r=-0,23 p=0,05	r=-0,21 p=0,08
УИ, мл/м ²	r=-0,38 p=0,002	r=-0,23 p=0,07	r=-0,19 p=0,14	r=-0,04 p=0,75	r=-0,22 p=0,07	r=0,33 p=0,009	r=0,19 p=0,12	r=0,21 p=0,1	r=0,34 p=0,003	r=0,05 p=0,65	r=0,08 p=0,53	r=-0,001 p=0,99
СИ, мл/м ²	r=-0,16 p=0,2	r=-0,1 p=0,44	r=-0,13 p=0,29	r=-0,04 p=0,73	r=-0,05 p=0,7	r=0,28 p=0,03	r=0,13 p=0,29	r=0,12 p=0,33	r=0,37 p=0,007	r=0,03 p=0,78	r=0,06 p=0,62	r=0,004 p=0,97
ИММ, г/м ²	r=0,44 <0,001	r=0,21 p=0,07	r=0,18 p=0,12	r=0,17 p=0,15	r=0,12 p=0,32	r=-0,46 p<0,001	r=-0,24 p=0,04	r=-0,49 p<0,01	r=-0,26 p=0,033	r=-0,17 p=0,15	r=-0,27 p=0,02	r=-0,06 p=0,6

Таблица 21 – Корреляции между систолическими скоростями деформации миокарда и стандартными эхокардиографическими показателями

Показатели	КДИЛ Ж, мл/м ²	КСИЛЖ, мл/м ²	ФВ ЛЖ, %	ИНЛС	УИ, мл/м ²	СИ, мл/м ²	ИММ, г/м ²
LSR 5ch, s ⁻¹	r=0,73 p<0,0001	r=0,73 p<0,0001	r=-0,78 p<0,0001	r=0,73 p<0,0001	r=-0,21 p=0,09	r=-0,13 p=0,27	r=0,36 p=0,002
LSR, 4ch, s ⁻¹	r=0,68 p<0,0001	r=0,75 p<0,0001	r=-0,76 p<0,0001	r=0,65 p<0,0001	r=-0,29 p=0,01	r=-0,27 p=0,03	r=0,31 p=0,007
LSR, 2ch, s ⁻¹	r=0,70 p<0,0001	r=0,75 p<0,0001	r=-0,75 p<0,0001	r=0,64 p<0,0001	r=-0,27 p=0,03	r=-0,11 p=0,35	r=0,28 p=0,01
Circ. R S bas, s ⁻¹	r=0,06 p=0,59	r=0,13 p=0,28	r=-0,17 p=0,15	r=0,05 p=0,66	r=-0,25 p=0,04	r=-0,27 p=0,03	r=0,16 p=0,19
Circ. R S mid, s ⁻¹	r=0,20 p=0,11	r=0,13 p=0,29	r=-0,005 p=0,96	r=0,1 p=0,4	r=0,16 p=0,22	r=-0,009 p=0,94	r=0,09 p=0,46
Circ. R S ap, s ⁻¹	r=0,59 p<0,0001	r=0,63 p<0,0001	r=-0,6 p<0,0001	r=0,6 p<0,0001	r=0,16 p=0,22	r=-0,09 p=0,46	r=0,11 p=0,36
Rad. R S bas, s ⁻¹	r=-0,42 p=0,0005	r=-0,38 p=0,0017	r=0,32 p=0,008	r=-0,25 p=0,04	r=0,1 p=0,43	r=0,21 p=0,09	r=-0,30 p=0,01
Rad. S mid, s ⁻¹	r=-0,26 p=0,03	r=-0,29 p=0,01	r=0,35 p=0,003	r=-0,3 p=0,01	r=-0,11 p=0,37	r=0,03 p=0,81	r=-0,27 p=0,02
Rad. R S ap, s ⁻¹	r=-0,39 p=0,0011	r=-0,42 p=0,0004	r=0,45 p=0,0001	r=-0,47 p<0,0001	r=-0,19 p=0,12	r=0,31 p=0,01	r=0,22 p=0,08
Ap. Rot. R S, s ⁻	r=-0,36 p=0,003	r=-0,38 p=0,0018	r=0,35 p=0,003	r=-0,24 p=0,04	r=-0,04 p=0,74	r=0,15 p=0,22	r=-0,26 p=0,03
Bas. Rot. R S, s ⁻	r=-0,008 p=0,94	r=-0,01 p=0,91	r=0,01 p=0,88	r=-0,08 p=0,47	r=-0,1 p=0,41	r=-0,09 p=0,49	r=0,03 p=0,77
Twist. R S, s ⁻	r=-0,31 p=0,01	r=-0,35 p=0,004	r=0,34 p=0,005	r=-0,17 p=0,16	r=0,05 p=0,68	r=0,1 p=0,41	r=-0,16 p=0,17

3.6 Взаимосвязь показателей биомеханики сердца с основными параметрами трансторакальной эхокардиографии у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием сердца

Проведен корреляционный анализ основных показателей стандартной эхокардиографии с параметрами 2D speckle tracking эхокардиографии в группе пациентов с патологическим постинфарктным ремоделированием (таблица 22). У данной группы показана связь более высокой силы глобальной продольной деформации, его скоростных показателей и циркулярной деформации ЛЖ.

Таблица 22 – Степени корреляции между основными показателями деформации миокарда и стандартной трансторакальной эхокардиографии у пациентов с РЛЖ

Показатели	КДИ ЛЖ, мл/м ²	КСИ ЛЖ, мл/м ²	ФВ ЛЖ, %	ИНЛС	УИ, мл/м ²	СИ, л/м ²
GLS, %	r=0,58 p=0,007	r=0,73 p=0,0003	r=-0,85 p<0,0001	r=0,64 p=0,0016	r=-0,92 p<0,0001	r=-0,70 p=0,0012
LSR, 5ch, s ⁻¹	r=0,67 p=0,007	r=0,76 p=0,00007	r=-0,80 p<0,0001	r=0,73 p=0,0001	r=-0,88 p<0,0001	r=-0,69 p=0,001
LSR, 2ch, s ⁻¹	r=0,54 p=0,01	r=0,63 p=0,0028	r=-0,70 p=0,0003	r=0,48 p=0,02	r=-0,89 p<0,0001	r=-0,71 p=0,0009
LSR, 4ch, s ⁻¹	r=0,54 p=0,016	r=0,7 p=0,0005	r=-0,84 p<0,0001	r=0,57 p=0,006	r=-0,88 p<0,0001	r=-0,69 p=0,0012
GCS, %	r=0,75 p=0,0001	r=0,79 p=0,00003	r=-0,70 p=0,0001	r=0,65 p=0,0013	r=-0,73 p=0,0006	r=-0,51 p=0,03
CS bas, %	r=0,49 p=0,02	r=0,54 p=0,01	r=-0,39 p=0,07	r=0,18 p=0,42	r=-0,33 p=0,17	r=-0,37 p=0,12
CS mid, %	r=0,51 p=0,01	r=0,5 p=0,02	r=-0,36 p=0,1	r=0,21 p=0,35	r=-0,43 p=0,07	r=-0,43 p=0,07
CS ap, %	r=0,68 p=0,0008	r=0,73 p=0,0002	r=-0,66 p=0,007	r=0,74 p<0,001	r=-0,61 p=0,0067	r=-0,31 p=0,2
GRS, %	r=-0,43 p=0,06	r=0,50 p=0,023	r=0,50 p=0,018	r=0,50 p=0,018	r=0,5 p=0,03	r=0,32 p=0,18
Twist, %	r=-0,38 p=0,08	r=-0,44 p=0,05	r=0,36 p=0,1	r=-0,22 p=0,33	r=-0,22 p=0,33	r=-0,16 p=0,5
Ap Rot, °	r=-0,38 p=0,08	r=-0,41 p=0,06	r=0,36 p=0,1	r=-0,36 p=0,09	r=0,04 p=0,87	r=-0,12 p=0,61

Важно отметить, что у данной группы глобальный продольный и циркулярный стрейн имели отчетливую высокую связь с ударный индексом (Рисунки 17 и 18).

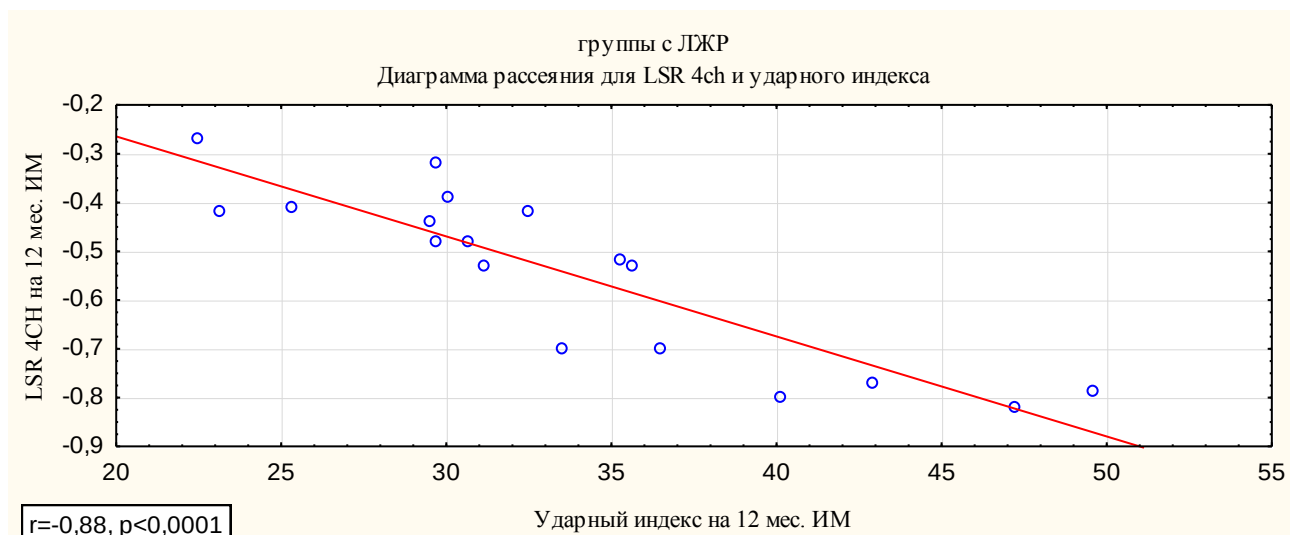


Рисунок 17 – Зависимость ударного индекса от систолической скорости продольной деформации в 4-х камерной позиции на 12-й месяц ИМ

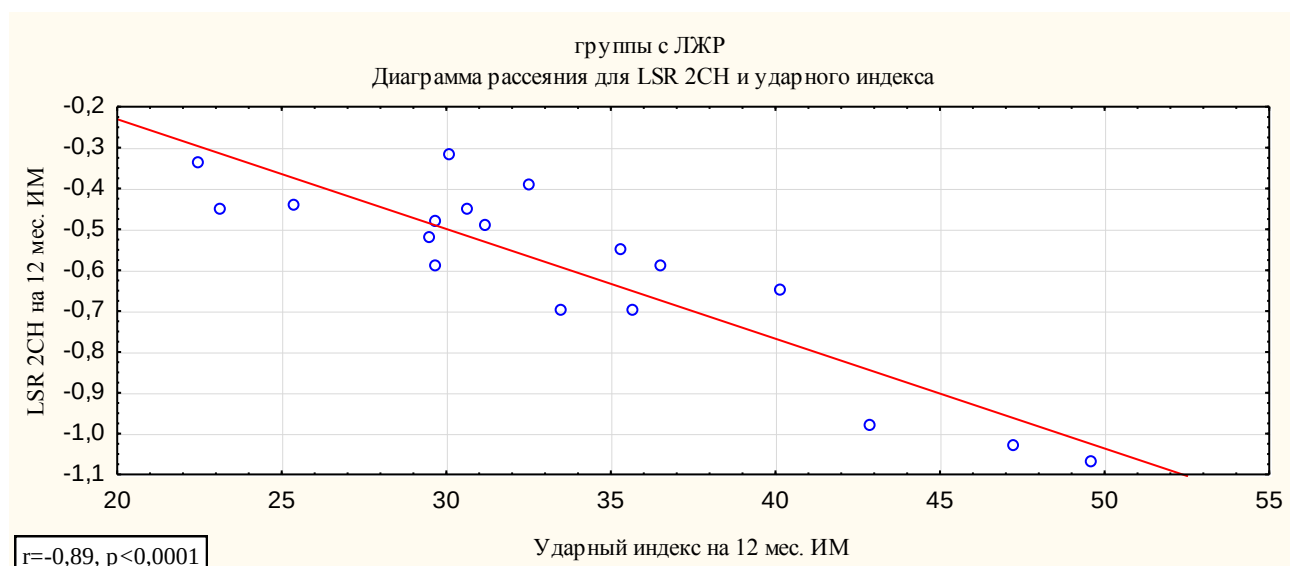


Рисунок 18 – Зависимость ударного индекса от систолической скорости в продольном направлении в 2х-камерной позиции на 12-й месяц ИМ

Для определения зависимости КДИ ЛЖ от показателей деформации миокарда и скручивания ЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде разработана модель линейной регрессии с включением переменных: апикальной ротации, скручивания, глобальной продольной, циркулярной и радиальной деформации ЛЖ, а также скоростных показателей продольной деформации миокарда в систолу в 5-й, 4-й и 2-х позициях (таблица 23).

Таблица 23 – Δ КДО и степень его зависимости от наиболее значимых параметров 2Dspeckletracking эхокардиографии в отдаленном постинфарктном периоде

Показатели на 12 мес. ИМ	В	Стд. Ошибка	T	p
Intercept	58,2	10,933	5,328	< 0,001
GLS%	-4,2	1,804	-2,329	0,024
GRS %	0,091	0,260	0,352	0,727
GCS%	1,595	0,944	1,690	0,097
Twist	-0,316	0,563	-0,561	0,577
Апикальная ротация	-0,833	0,767	-1,086	0,282
LSR 5CH	58,3	17,771	3,279	0,002
LSR 4CH	3,023	18,298	0,165	0,869
LSR 2CH	54,5	19,633	2,778	0,008
Примечание. Цветом выделены значимые различия, twist – скручивание миокарда ЛЖ, LSR – систолическая скорость продольной в 5-камерной (5CH), 2-хкамерной и 4-хкамерной (4CH) позиции, GLS – глобальная продольная деформация, GRS – глобальная радиальная.				

Наблюдаемая зависимость КДИ ЛЖ от скручивания и систолических скоростей продольной деформации миокарда в 4-х и 2-камерных позициях представлена уравнением линейной регрессии:

$$\Delta\text{КДО} = 58,2 - 4,2 \times \text{GLS\%}_{12\text{мес.}} + 58,3 \times \text{LSR5ch}_{12\text{мес.}} + 3,023 \times \text{LSR4ch}_{12\text{мес.}} + 54,5 \times \text{LSR2ch}_{12\text{мес.}}$$

Регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,67$. Таким образом, степень прироста КДО ЛЖ на 12-й месяц ИМ находится в зависимости преимущественно от значений глобальной продольной деформации и ее скоростных показателей в систолу.

В последние десятилетия совершенствование цифровой обработки ультразвуковых изображений стало основой к появлению методики оценки биомеханики миокарда – 2D speckle tracking эхокардиографии [179]. Данная методика, основанная на регистрации спеклов (пятен), дает информацию о количественных значениях деформации кардиомиоцитов в отдельных сегментах ЛЖ: в продольном, циркулярном и радиальном направлениях, что отличает ее от тканевого доплера. Кроме того, speckle tracking эхокардиография позволяет оценить не только деформацию и ее скоростные показатели, но ротацию и скручивание миокарда ЛЖ.

В настоящее время оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ внедрена в рутинную клиническую практику и широко используется клиницистами. С 2015 года данный параметр включен в рекомендации по количественной оценке камер сердца в дополнение к общеизвестным требованиям стандартной трансторакальной эхокардиографии [164]. Множество ранее проведенных исследований показали высокую чувствительность и специфичность данного показателя в прогнозировании патологического ремоделирования ЛЖ наравне с приростом КДО ЛЖ $\geq 15\%$ к 6-ти, 12-му месяцу наблюдения у пациентов с ИМ [180, 181, 182]. Значение продольной глобальной деформации $< 16\%$ независимо от модели ультразвуковой системы свидетельствует о систолической дисфункции ЛЖ, что было показано данными мета-анализа [183]. При этом в прогнозировании ремоделирования в клинических исследованиях чаще приводится пороговое значение $> -12,5\%$ [182, 184, 185]. Помимо этого, данный показатель является сильным предиктором смертности от всех причин, повторного инфаркта, госпитализации по поводу декомпенсации СН и необходимости в повторной реваскуляризации у пациентов после ИМ [186, 187]. Тем не менее ремоделирование ЛЖ, оцененное с помощью стандартной эхокардиографии, все еще обладает высокой прогностической способностью в отношении долгосрочных клинических исходов и до настоящего времени является основным инструментом в диагностике ПРЛЖ [188]. В нашем исследовании были оценены все три типа глобальной деформации миокарда: продольная, радиальная и циркулярная. Как известно, субэндокардиальный слой миокарда, который характеризуется продольным расположением волокон кардиомиоцитов, отличается наибольшей чувствительностью к ишемии и изменениям внутрижелудочкового давления. Срединные и эпикардальные слои миокарда в ранние сроки ИМ более устойчивы к острой гипоксии и, как правило, свидетельствуют о трансмуральном характере повреждения ткани сердца [189]. Касательно прогностической силы глобального циркулярного стрейна в прогнозировании неблагоприятного ремоделирования ЛЖ сообщается, что

данный параметр показал себя в качестве предиктора событий в отдаленные сроки ИМ, а также у пациентов высокого риска [189, 190].

Анализ наших пациентов выявил, что у большей половины пациентов (55%) значение глобальной продольной деформации было ниже нормы и было ассоциировано с тяжелым миокардиальным повреждением и передней локализацией ИМ, что подтверждает более высокие цифры маркеров некроза миокарда, выраженный системный воспалительный ответ организма и худшие показатели контрактильной функции ЛЖ, параметров внутрисердечной и системной гемодинамики.

В острую стадию болезни как у пациентов с ПРЛЖ, так и без него медианы глобальной продольной деформации находились ниже референсных значений без их межгруппового различия, однако к 7–10-м суткам ИМ отмечается значимый прирост этого значения в группе без ПРЛЖ. Аналогично этому средние значения глобальной циркулярной деформации также были ниже референсного диапазона, тогда как средние значения радиального стрейна в обеих группах и при поступлении, и к моменту выписки из стационара находились в пределах нормы, что подтверждает более высокую устойчивость эпикардиальных слоев миокарда к ишемии. Достоверный прирост глобальной деформации во всех трех направлениях, прирост радиальной деформации в апикальных сегментах в группе без ПРЛЖ и, напротив, ухудшение апикальной ротации миокарда к 7–10-м суткам болезни в группе с ПРЛЖ свидетельствует о более благоприятном течении самого процесса ремоделирования миокарда и, вероятно, быстром разрешении синдрома «оглушенного миокарда» у пациентов без ПРЛЖ.

3.7 Маркеры субклинического воспаления и миокардиального стресса у пациентов с ПРЛЖ, их динамика

У всех пациентов как в раннем, так и в отдаленном периоде ИМ уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов, IL-10 и ангиогенных факторов роста во всех временных точках находились в пределах референсных значений (таблица 24).

Таблица 24 – Медианы сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, IL-10 и ангиогенных факторов роста в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в группах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Биомаркеры		Группа без ПРЛЖ (N = 49)	Группа с ПРЛЖ (N = 21)	<i>p</i>
Провоспалительные цитокины				
IL-6, пг/мл	1-е сутки	7,9 (0,7; 15,9)	5,4 (0,9; 12,8)	0,89
	7-е сутки	2,4 (0,3; 7,2)	0,3 (0,0; 4,5)	0,05
	6-й мес.	0,3 (0,1; 2,5)	0,2 (0,0; 1,9)	0,76
	12-й мес.	1,7 (0,1; 4,8)	0,1 (0,0; 1,1)	0,04
IL-1α, пг/мл	1-е сутки	0 (0; 12)	3,0 (2,7; 10,8)	0,04
	7-е сутки	0,2 (0; 11,3)	3,0 (2,3; 11,8)	0,02
	6-й мес.	0 (0; 6,53)	3,1 (2,8; 14,5)	0,004
	12-й мес.	1 (0; 11,9)	3,1 (2,8; 11,3)	0,09
IL-1β, пг/мл	1-е сутки	0,1 (0,1; 0,6)	0,7 (0,3; 1,3)	0,006
	7-е сутки	0,2 (0,1; 0,2)	0,6 (0,4; 1,5)	0,01
	6-й мес.	0,2 (0,1; 0,5)	0,7 (0,6; 0,9)	0,0003
	12-й мес.	0,1 (0,0; 0,7)	0,8 (0,4; 1,5)	0,006
TNF-α, пг/мл	1-е сутки	12,3 (7,4; 17,3)	9,2 (5,6; 11,7)	0,05
	7-е сутки	15,1 (10,3; 21,3)	9 (7,6; 13,7)	0,1
	6-й мес.	12,9 (7,4; 21,1)	10,2 (7,6; 14,8)	0,25
	12-й мес.	14,8 (9,2; 21,4)	9,6 (4,4; 13,5)	0,008
TNF-β, пг/мл	1-е сутки	0,8 (0,2; 2,8)	2,1 (0,0; 3,75)	0,75
	7-е сутки	0,9 (0,2; 2,5)	2,8 (0,1; 5,9)	0,34
	6-й мес.	0,5 (0,2; 2,6)	2,1 (0,2; 4,2)	0,47
	12-й мес.	0,9 (0,2; 4,4)	1,5 (0,0; 4,6)	0,5
Противовоспалительные цитокины				
VEGF, пг/мл	1-е сутки	26,2 (0,01; 88,1)	45,7 (3,9; 134,3)	0,28
	7-е сутки	76,2 (45; 190,5)	71,1 (3,5; 145,9)	0,93
	6-й мес.	72,7 (18,3; 135,4)	124,7 (36; 175,1)	0,27
	12-й мес.	79,1 (35,3; 142)	81,3 (3,9; 141,8)	0,77
IL-10, пг/мл	1-е сутки	1,8 (1,2; 3,9)	2,3 (1,4; 5,4)	0,38
	7-е сутки	2,3 (1,1; 3,6)	3,9 (2,3; 5,5)	0,02
	6-й мес.	1,8 (0,8; 4,2)	2,6 (1,1; 5,6)	0,35
	12-й мес.	2,2 (1,1; 3,7)	1,3 (0,4; 4,2)	0,39
TGF-β1, пг/мл	1-е сутки	2,2 (0,5; 4,2)	1,5 (0,5; 3,2)	0,06
	7-е сутки	4 (2,3; 7,3)	3,3 (1,2; 4,6)	0,6
	6-й мес.	2,2 (0,6; 4,2)	3,3 (1,2; 4,6)	0,23
	12-й мес.	3,1 (1,4; 7,9)	2,8 (0,4; 5)	0,48
FGF, пг/мл	1-е сутки	7,1 (0,0; 49,4)	0,0 (0,0; 44,6)	0,73
	7-е сутки	16,4 (0,0; 55,1)	0,0 (0,0; 54)	0,59
	6-й мес.	3,4 (0,0; 51,6)	0,0 (0,0; 40,1)	0,38
	12-й мес.	8,3 (0,0; 44)	0,0 (0,0; 41,1)	0,88

Тем не менее, в группе ПРЛЖ определены более высокие уровни IL-1 β , IL-1 α , а IL-6 – более низкие во всех точках измерения. В группе ПРЛЖ уровень TNF- α на 12-й месяц ИМ был ниже, а IL-10 на 7-е сутки – выше. Значимой разницы в уровне ангиогенных факторов роста VEGF и FGF-2 как в раннем, так и позднем постинфарктном периоде между группами не обнаружено.

У пациентов без ПРЛЖ к 7-м суткам ИМ отмечено более резкое повышение уровня VEGF по сравнению с группой с ПРЛЖ ($p=0,0001$) с последующим достижением плато за весь период наблюдения (рисунок 19). На визите 12 мес. уровень VEGF в обеих группах был одинаков.

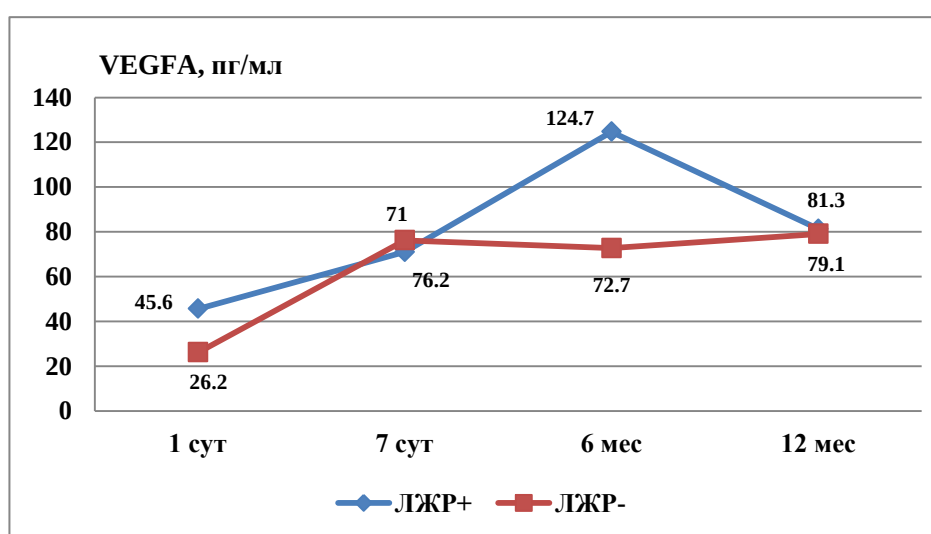


Рисунок 19 - Динамика изменения уровня VEGF-A в группах в течение 12 мес

Статистически значимой динамики концентрации FGF2 и IL-10 в обеих группах за период наблюдения не выявлено.

У пациентов без ПРЛЖ также обнаружено достоверное снижение уровня TGF- β 1 к 7 суткам ИМ ($p=0,001$) с приростом к 6-у ($p=0,001$) и 12му ($p=0,01$) месяцам от ИМ (рисунок 20). У пациентов с ПРЛЖ статистически значимой динамики уровня TGF- β 1 не выявлено.

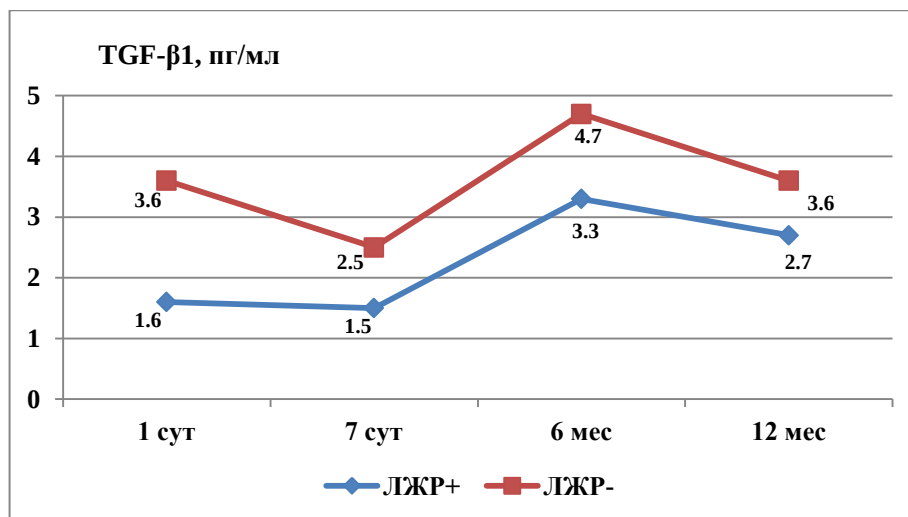


Рисунок – 20 Динамика уровня TGF-β1 в группах в течение 12 мес.

В обеих группах отмечен статистически значимый прирост концентрации TNF-α к 7 суткам ИМ (рисунок 21). Достоверной динамики этого показателя при дальнейшем наблюдении не выявлено.

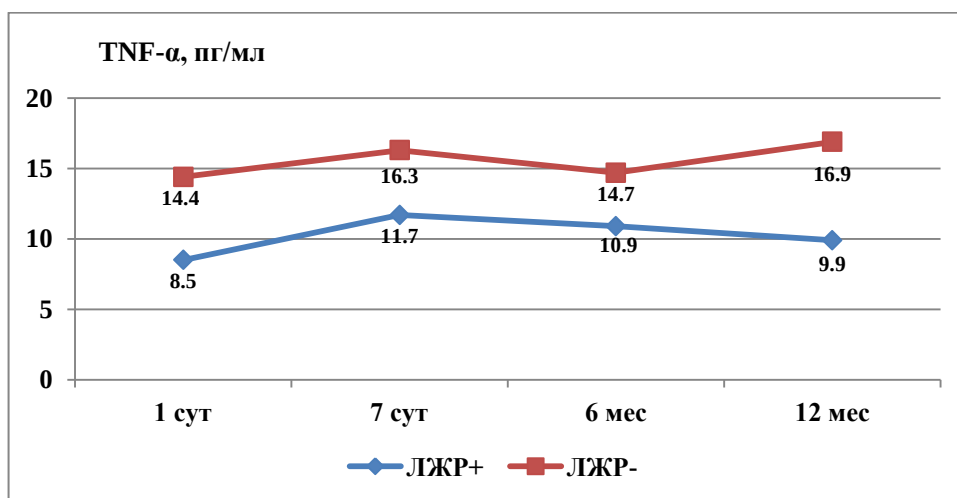


Рисунок 21 – Динамика изменения уровня TNF-α в группах в течение 12 мес.

3.7.1 Хемокины, GM-CSF и TRAIL у пациентов с ПРЛЖ

В группе ПРЛЖ уровни CCL11, CCL22, CXCL/GRO и IL-8 на всех визитах были значимо ниже, и, напротив, уровни GM-CSF и TRAIL – выше, чем в группе с ПРЛЖ (таблица 25).

Таблица 25 – Значение сывороточных уровней хемокинов в группах в зависимости от типа позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ

Хемокины	t-е точки	Группа без ПРЛЖ (N = 49)	Группа с ПРЛЖ (N = 21)	<i>p</i>
CCL22, пг/мл	1-е сутки	478 (353,4; 649,8)	243 (170,5; 285)	0,00002
	7-е сутки	557 (484,3; 740,4)	260,6 (195,1; 397,4)	0,0001
	6-й месяц	646,3 (409,6; 767,6)	408,9 (261,9; 502,6)	0,002
	12-й месяц	700,2 (550,3; 957,5)	442,8 (323,5; 566,6)	0,001
CCL11, пг/мл	1-е сутки	98,1 (68,4; 123,60)	74,8 (57; 90,5)	0,03
	7-е сутки	122,5 (90,7; 153,4)	70 (58,7; 95,9)	0,0001
	6-й месяц	143 (117,8; 190,9)	84,6 (64,3; 115,1)	0,002
	12-й месяц	141,9 (107,3; 200,6)	112,6 (79,3; 147,3)	0,04
IL-8, пг/мл	1-е сутки	15 (8,7; 20,3)	9,5 (5,3; 13,3)	0,009
	7-е сутки	12,9 (8,8; 15,5)	7,6 (4,8; 10,4)	0,001
	6-й месяц	12,7 (10,3; 17,4)	8,5 (5,3; 12,7)	0,01
	12-й месяц	14,6 (10,9; 22,7)	8,7 (5,6; 15,4)	0,01
GM-CSF, пг/мл	1-е сутки	9,6 (6,1; 13,1)	32,8 (21,1; 44,5)	0,09
	7-е сутки	10 (6,1; 13,9)	45 (31,4; 59)	0,001
	6-й месяц	11 (6,5; 15,4)	30,6 (19,5; 41,7)	0,05
	12-й месяц	11,5 (7,5; 15,6)	37,7 (26,6; 48,8)	0,005
CXCL/GRO, пг/мл	1-е сутки	1216 (710,1; 1827)	786,6 (577,7; 1306)	0,02
	7-е сутки	1387 (1079; 2134)	1058 (742; 1306)	0,02
	6-й месяц	1401 (878; 1718)	1001 (657; 1243)	0,03
	12-й месяц	1370 (969; 2201)	1088 (726; 1857)	0,25
TRAIL, пг/мл	1-е сутки	41,6 (29,2; 68,4)	91,8 (51,1; 96,5)	0,02
	7-е сутки	59,8 (44,3; 90,6)	102,1 (71,5; 121,1)	0,04
	6-й месяц	71,1 (54,6; 95,4)	95,7 (68; 136,7)	0,17
	12-й месяц	70,7 (51; 103,6)	115,2 (64,8; 154,7)	0,01

Уровень CCL22 постепенно увеличивается в обеих группах, начиная с первых суток ИМ (рисунок 22). Степень прироста в группах была статистически значимой, в частности, в группе больных с ПРЛЖ: с 1-го по 7-е сутки ($p = 0,03$), с 7-х суток болезни по 6-й месяц ($p = 0,01$) и с 6-го по 12-й месяц ($p = 0,13$).

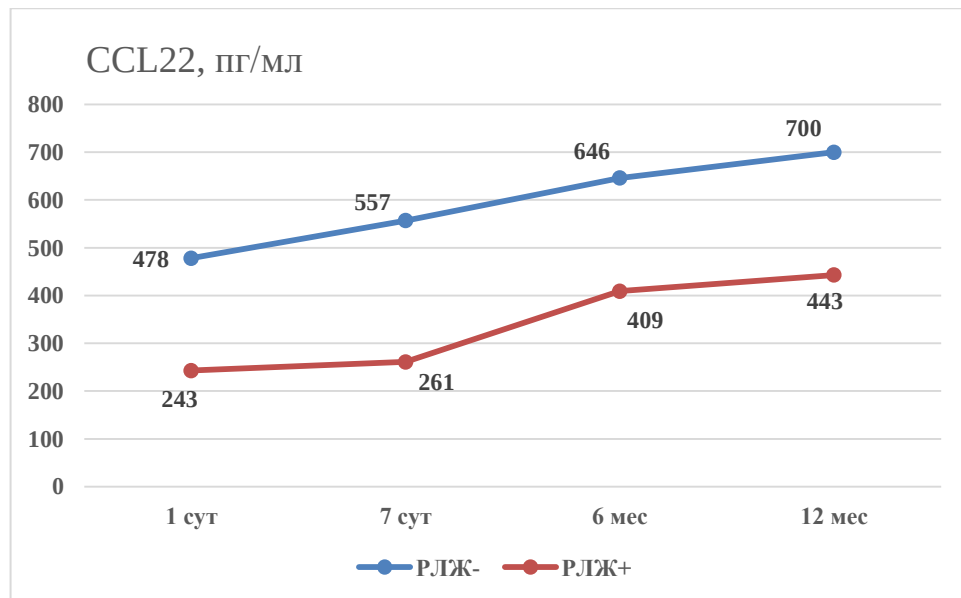


Рисунок 22 – Динамика CCL22 в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки ИМ

Статистически значимой динамики уровней IL-8 в группах не обнаружено (рисунок 23).

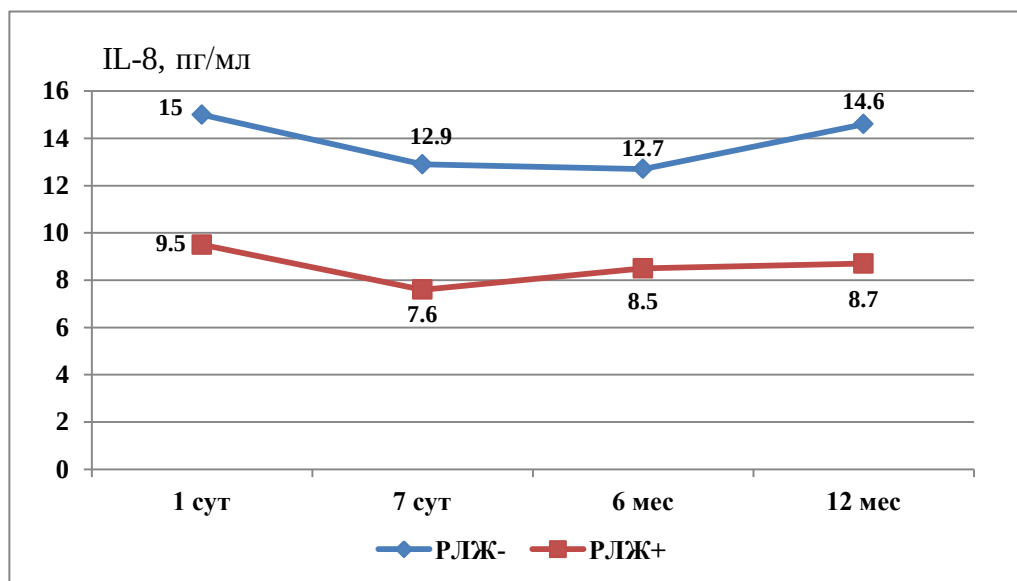


Рисунок 23 – Динамика IL-8 у пациентов в ранние и отдаленные сроки ИМ

Статистически значимой динамики CCL11 в группах также не обнаружено (Рисунок 24).

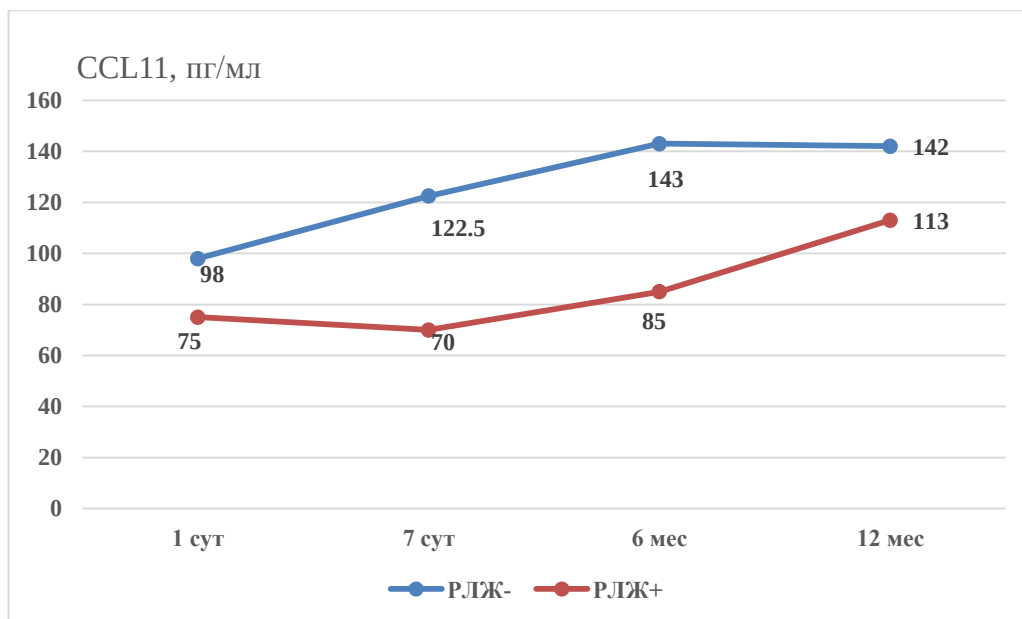


Рисунок 24 – Динамика CCL11 у пациентов в ранние и отдаленные сроки ИМ

В группе ПРЛЖ обнаружен более выраженный прирост уровня CXCL/GRO с первых суток ИМ на 12 месяцев ($p = 0,0008$) (рисунок 25).

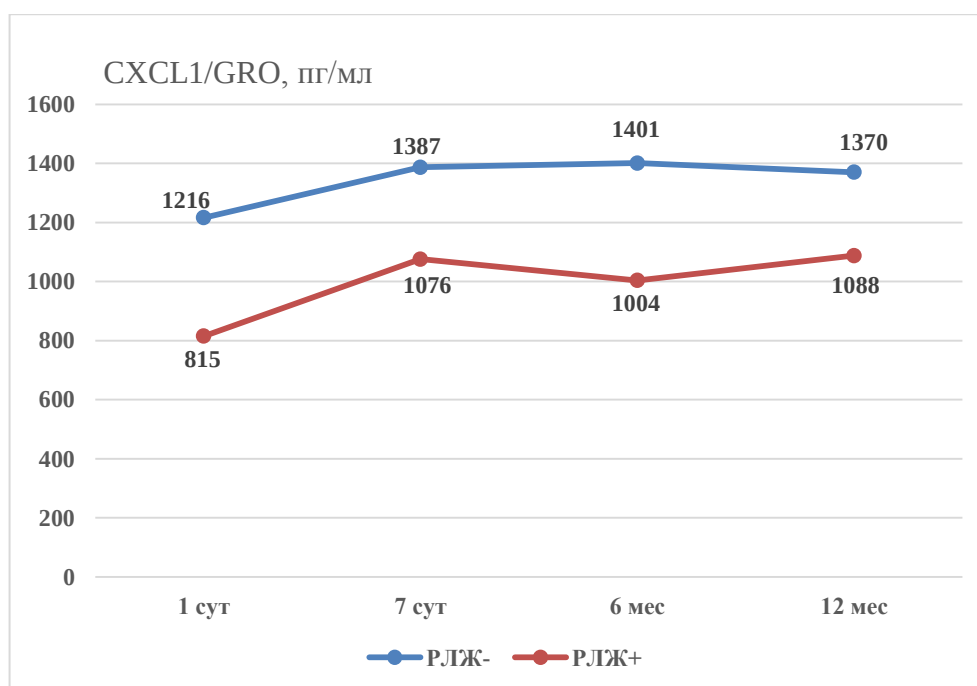


Рисунок 25 – Динамика CXCL1/GRO

Динамика уровня GM-CSF у пациентов с ПРЛЖ отличается более выраженным его приростом, начиная с первых суток и достижением пикового значения на 7-е сутки ИМ. К 6-му месяцу отмечается его возврат к исходному

среднему значению. Напротив, группа с адаптивным ремоделированием на протяжении всего периода наблюдения отличаются более стабильными значениями GM-CSF, кривая динамики которой на рисунке показана в виде плато (рисунок 26).

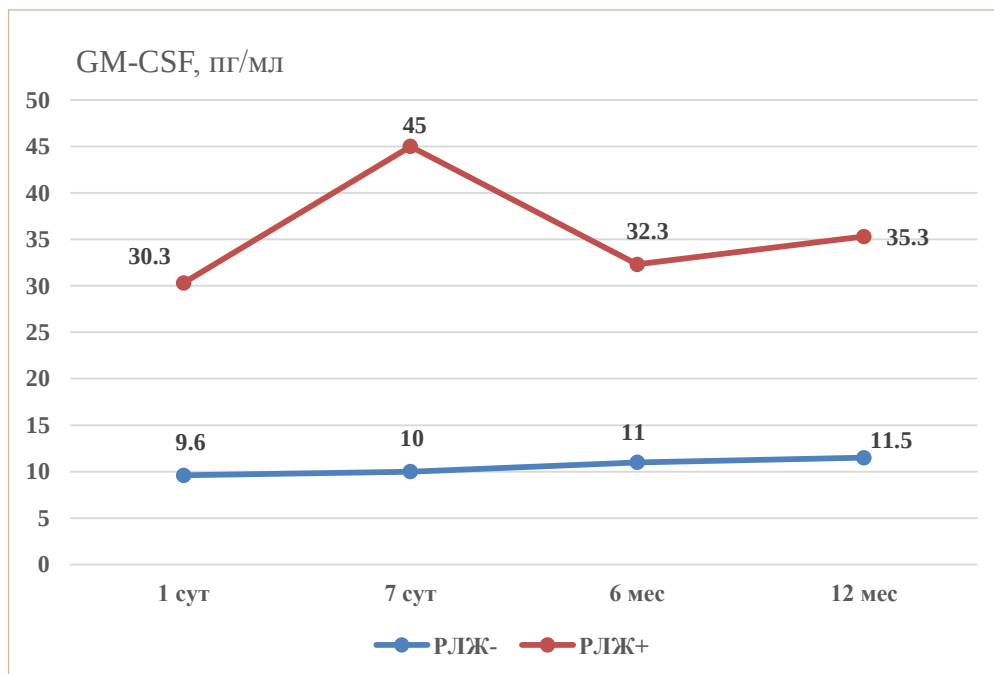


Рисунок 26 – Динамика GM-CSF в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки ИМ

3.7.2 Взаимосвязь между сывороточными уровнями хемокинов с маркерами миокардиального стресса и с основными параметрами эхокардиографии

При проведении корреляционного анализа исследованные биомаркеры показали статистически значимую умеренной силы взаимосвязь друг с другом: GM-CSF с TRAIL, CCL22, а также CCL11 с CCL22 на 1-е, 7-е сут, 6-й мес. и 12-й мес. болезни. Кроме этого, изученные хемокины достоверно коррелировали с основными эхокардиографическими параметрами ЛЖ на 12-й месяц ИМ. Получена статистически значимая отрицательная взаимосвязь умеренной силы концентрации CCL22 на 1-е, 7-е сутки ИМ и на 6-й месяц с КДИ, КСИ, ФВ ЛЖ, GLS и GRS. Подобная значимая положительная связь получена и для GM-CSF (таблица 26).

Таблица 26 – Корреляционный анализ взаимосвязей сывороточных уровней цитокинов/хемокинов в разные временные точки с основными показателями эхокардиографии на 12 мес. пост-ИМ периода

Хемокины	КДИ ЛЖ	<i>P</i>	КСИ ЛЖ	<i>p</i>	ФВ ЛЖ	<i>p</i>	GLS ЛЖ	<i>p</i>	ИНЛС	<i>p</i>	GRS ЛЖ	<i>p</i>
CCL22 1 сут.	-0,40	0,003	-0,38	0,003	0,34	0,009	-0,34	0,005	-0,52	<0,001	0,35	0,006
CCL22 7 сут.	-0,42	0,001	-0,45	<0,001	0,45	<0,001	-0,53	<0,001	-0,60	<0,001	0,35	0,006
CCL22 6 мес.	-0,33	0,016	-0,39	0,004	0,36	0,008	-0,39	0,003	-0,47	<0,001	0,29	0,033
CCL11 1 сут.	-0,15	0,25	-0,11	0,39	0,09	0,48	-0,13	0,31	-0,22	0,08	0,31	0,016
CCL11 7 сут.	-0,19	0,13	-0,24	0,06	0,22	0,09	-0,21	0,09	-0,28	0,024	0,26	0,042
CCL11 6 мес.	-0,21	0,12	-0,26	0,054	0,30	0,026	-0,30	0,026	-0,33	0,012	0,31	0,02
GM-CSF 1 сут.	0,36	0,007	0,37	0,005	-0,34	0,009	0,38	0,003	0,38	0,003	-0,19	0,14
GM-CSF 7 сут.	0,34	0,008	0,36	0,006	-0,35	0,007	0,42	<0,001	0,40	0,001	-0,29	0,025
GM-CSF 6 мес.	0,28	0,04	0,29	0,039	-0,18	0,18	0,29	0,028	0,31	0,021	-0,21	0,11

Из всех проанализированных выше биомаркеров с развитием позднего ПРЛЖ по результатам логистического регрессионного анализа были связаны уровни CCL22, CCL11 на 1-е, 7-е сутки и 6-й месяц ИМ, а также GM-CSF на 1-е и 7-е сутки болезни. Однако в условиях множественного регрессионного анализа из включенных предикторов (значение CCL22, GM-CSF, пикового высокочувствительного тропонина, CCL11 и времени реперфузии) лучшая предсказательная способность выявлена только у сывороточного уровня хемокина CCL11 на 7-е сутки болезни (рисунок 27). Выявлено, что низкая концентрация хемотаксического белка эозинофилов CCL11 на 7-е сутки ИМ была связана с развитием позднего ПРЛЖ с чувствительностью (87,5%) и специфичностью (91,7%) по сравнению с другими исследованными биомаркерами (95% ДИ 0,88 (0,79-0,99), $p=0,037$). Модель объясняет (R^2) 78,1% наблюдаемой дисперсии (рисунок 28).

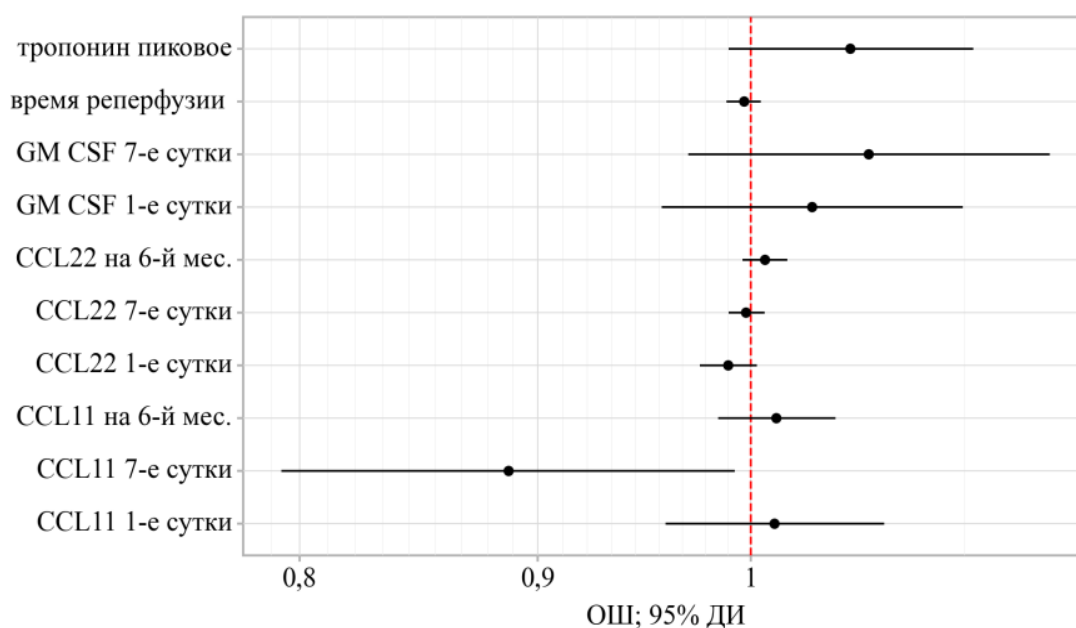


Рисунок 27 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов

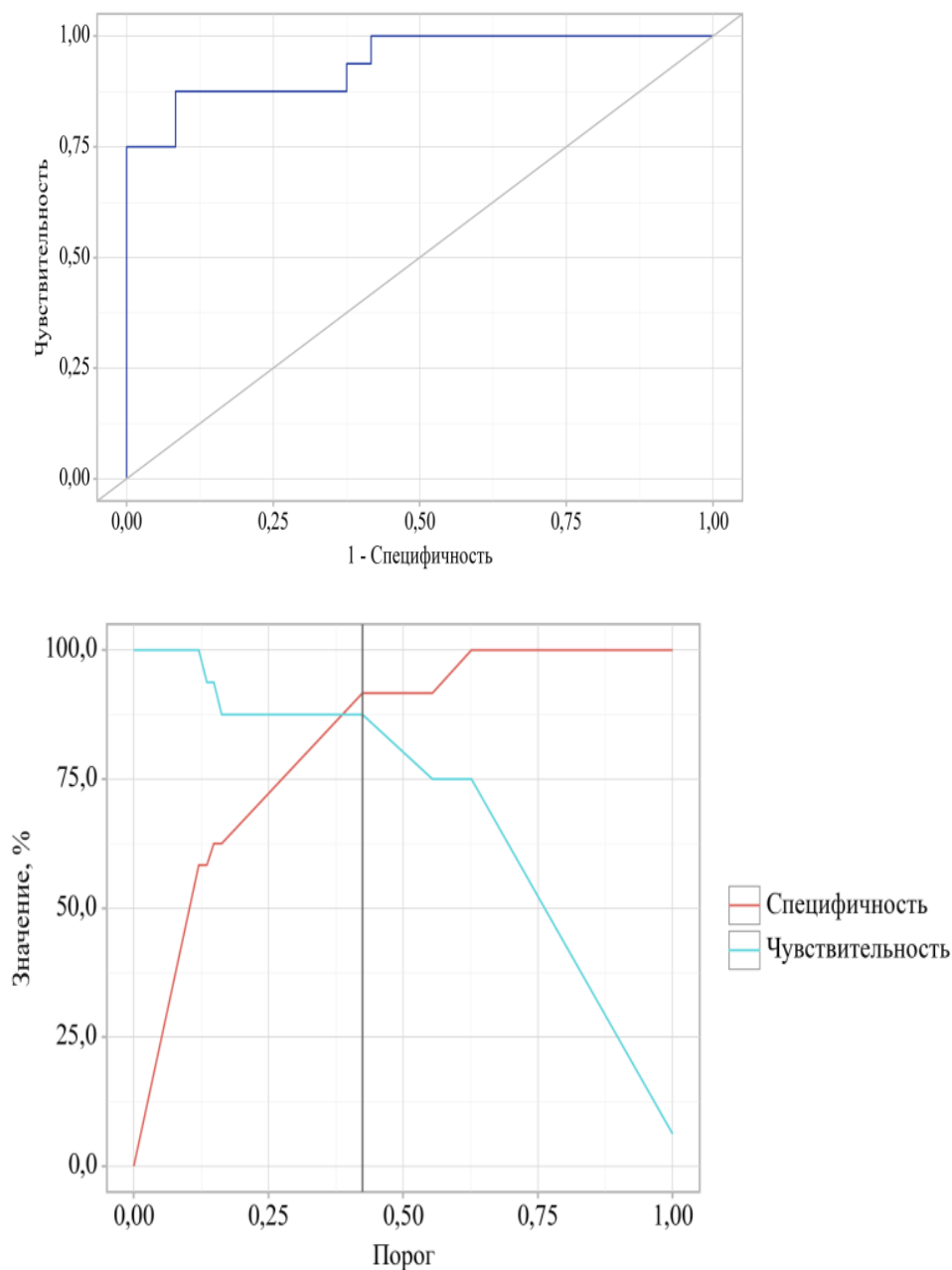


Рисунок 28 – ROC-кривая для CCL11 на 7-е сутки ИМ и развития позднего ПРЛЖ. Площадь под кривой AUC = 0,94; $p < 0,001$

У пациентов с ПРЛЖ в раннем постинфарктном периоде и на 6-й мес. визита уровень CCL11 был достоверно ниже. При этом с 1-х по 7-е сутки ИМ происходило снижение концентрации CCL11 с постепенным его ростом к 6-му и 12-му мес. ИМ. Как было отмечено ранее, влияние CCL11 на характер и тяжесть течения ИМ в настоящее время изучено недостаточно. При анализе литературы удалось найти лишь одну работу, в которой оценивается связь CCL11 с течением ИМ, осложненным кардиогенным шоком. Тем не менее в исследовании показана

подобная динамика изменения уровня CCL11 в раннем постинфарктном периоде [100]. Связь CCL11 с ССЗ также продемонстрирована у пациентов с ишемическим инсультом, где более низкое значение CCL11 обладало прогностическим значением более тяжелого течения инсульта и грубых функциональных нарушений в отдаленном периоде [194]. Низкое значение уровня CCL11 в периферической крови в первые сутки ИМ можно интерпретировать возможной мобилизацией хемокина из периферического русла в поврежденные ткани миокарда. Предполагается возможная роль CCL11 в эозинофил-зависимом репаративном ответе при постинфарктной восстановительной регенерации миокарда на основании результатов, полученных у пациентов с кардиогенным шоком [100].

Эозинофилы в последнее время являются предметом научного интереса при постинфарктном воспалении и репарации. В нескольких работах выявлена ассоциация низких значений эозинофилов в крови первые сутки ИМ с неблагоприятными исходами [101, 102, 103]. Учитывая то, что CCL11 является основным хемоаттрактантом, участвующим в регуляции мобилизации и транспорта эозинофилов, его связь с процессами заживления ИМ может иметь большое значение.

Изучение роли GM-CSF при ИМ и ПРЛЖ проводилось преимущественно в эксперименте на модели животных. Подобная нашим результатам связь данного провоспалительного цитокина со структурными изменениями сердца показана в работах зарубежных исследователей. Так, Anzai A., et al. (2017) на крысиной модели выявили ассоциацию GM-CSF с ухудшением процессов постишемической регенерации миокарда, дилатацией камер сердца и систолической дисфункцией ЛЖ вследствие увеличения макрофагальной инфильтрации в участке некроза [56]. Другими исследователями показано улучшение функции сердца в результате введения антител к GM-CSF и снижения количества активированных тканевых макрофагов [91]. В исследовании Parissis J.T., et al. (2004) у пациентов с ИМпST уровень GM-CSF также был повышен в течение первой недели, в особенности у пациентов с СН (класс Killip II–IV). В этой группе пациентов пик GM-CSF был

связан с размером инфаркта, уровнем лейкоцитов и обратно коррелировал с ФВ ЛЖ ($r = -0,55$, $p < 0,001$). Через 1 месяц наблюдения GM-CSF коррелировал с объемными показателями ЛЖ (КСИ: $r = +0,49$, $p = 0,001$; КДИ: $r = +0,55$, $p < 0,001$) [93]. Исходя из полученных данных, авторы предполагают возможное участие GM-CSF в патофизиологии ИМ и постинфарктной дисфункции ЛЖ.

Принимая во внимание основные механизмы действия этого биомаркера, результаты настоящей работы не только подтверждают ключевое значение клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда при постинфарктном воспалении миокарда, но также косвенно свидетельствуют о важной роли клеток микроокружения макрофагов, которые способствуют изменению их фенотипа и характера воспалительной реакции.

Одним из недостаточно изученных маркеров при постишемическом ремоделировании сердца является представитель семейства фактора некроза опухоли – TRAIL. Secchiero P., et al. у пациентов с ИМпСТ обнаружили наиболее низкие значения в первые сутки болезни с последующим постепенным нарастанием и достижением нормального значения к 6–12-му месяцу ИМ. Предполагается, что причина низкого уровня TRAIL связана с расщеплением и инактивацией его способности индуцировать апоптоз металлопротеиназами, которые в первые сутки ИМ, как правило, повышены [75].

В нашей работе у пациентов с ПРЛЖ содержание TRAIL в сыворотке крови в течение первых 7 сут. и через год было значимо выше по сравнению с больными без ПРЛЖ. Была выявлена положительная корреляция TRAIL на 1-е сутки ИМ с объемными параметрами, ФВ ЛЖ и глобальной деформацией миокарда в продольном направлении через год после ИМ. Однако существуют литературные данные, что, напротив, низкая концентрация TRAIL в сыворотке крови является предиктором неблагоприятного прогноза у лиц пожилого возраста с ССЗ [191], острым коронарным синдромом [76] и сердечной недостаточностью [192].

Некоторые авторы низкие значения TRAIL в крови у пациентов с более благоприятным течением болезни после перенесенного ИМ объясняют возможным протективным действием данного цитокина на ткань сердца. Однако

последнее противоречит повреждающему и проапоптотическому механизму действия цитокина в отношении клеток и тканей. Связь высокого уровня TRAIL и большего конечно-диастолического размера, низкой ФВ ЛЖ описывается у пациентов с неишемической кардиомиопатией [193]. Также в работе Wang Y., et al. (2020) выявлена ассоциация TRAIL с патологическим постинфарктным ремоделированием сердца на модели животных. Блокирование TRAIL предотвращало гибель кардиомиоцитов и воспаление, тем самым приводило к уменьшению зоны инфаркта [85].

В периферической крови концентрации CCL22, как и CCL11, у пациентов с ПРЛЖ в раннем и отдаленном постинфарктном периоде были статистически значимо ниже. При этом достоверность разницы в уровне CCL22 наблюдалась и на 12-й месяц ИМ. Корреляция со структурно-функциональными параметрами ЛЖ как в раннем, так и в отдаленном периоде ИМ получена только с CCL22. В исследованиях высокие сывороточные уровни CCL22 были выявлены у пациентов с прогрессирующим течением ИБС и у больных, имеющих факторы риска, ассоциированные с ИБС: дислипидемию и ожирение [194, 195]. В работе Noori F., et al. (2018) предполагается возможная связь полиморфизма генов CCL22 с увеличением риска ИМ [196].

Таким образом, выявлена значимая разница уровня хемокина CCL11, CCL22, CXCL/GRO, а также TRAIL и GM-CSF между пациентами с ПРЛЖ и без него. Пациенты с ПРЛЖ имели более низкие значения хемокинов, более высокие уровни TRAIL и GM-CSF. Помимо этого, показана динамика изменения концентрации изученных хемокинов в виде постепенного роста их значения в течение первого года ИМ. При этом изменение уровня TRAIL в группах имело более разнонаправленный характер, а пациенты с благоприятным течением ремоделирования имели более стабильные значения GM-CSF в течение всего периода наблюдения, кривая у которой была близка к плато. Низкая концентрация CCL11 на 7-е сутки ИМ у пациентов с ИМпСТ является предиктором развития позднего патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

3.8 Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов генов про-и противовоспалительных цитокинов пациентов первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Распределение частот генотипов в группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга, кроме rs5353 в гене *SELE* за счет недостатка гетерозигот и гомозигот по частому аллелю, но с избыточным количеством редких гомозигот, ($p=0,012$). Из всех изученных SNP по частоте аллелей/генотипов статистически значимые различия между контрольной и исследуемой группой выявлены только для rs1800629 *TNFA*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD* (таблицы 27 и 28).

Таблица 27 – Частоты аллелей и генотипов аутосомных локусов в сравниваемых группах

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	χ^2 ; p
rs1800872 (<i>IL10</i>)	G/G	58,11	67,53	$\chi^2=2,318$; p=0,314
	G/T	36,49	29,00	
	T/T	5,41	3,46	
	Аллель T	23,65	17,97	$\chi^2=1,971$; p=0,160
rs3024490 (<i>IL10</i>)	G/G	64,86	61,76	$\chi^2=0,559$; p=0,756
	G/T	29,73	30,15	
	T/T	5,41	8,09	
	Аллель T	20,27	23,16	$\chi^2=0,312$; p=0,576
rs3024492 (<i>IL10</i>)	A/A	56,76	52,94	$\chi^2=0,773$; p=0,679
	A/T	32,43	38,24	
	T/T	10,81	8,82	
	Аллель T	27,03	27,94	$\chi^2=0,007$; p=0,932
rs432821 (<i>TRAIL</i>)	A/A	66,22	64,71	$\chi^2=0,262$; p=0,877
	A /G	24,32	23,53	
	G/G	9,46	11,76	
	Аллель G	21,62	23,53	$\chi^2=0,104$; p=0,747
rs1800629 (<i>TNF</i>)	G/G	90,54	78,47	$\chi^2=5,708$; p=0,058
	G/A	8,11	19,17	
	A/A	1,35	2,36	
	Аллель A	5,41	11,95	$\chi^2=4,748$; p=0,029

Продолжение таблицы 27

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	χ^2 ; p
rs909253 (LTA)	T/T	60,81	55,21	$\chi^2 = 0,903$; p = 0,637
	T /G	33,78	39,75	
	G/G	5,41	5,05	
	Аллель G	22,30	24,92	$\chi^2 = 0,317$; p = 0,574
rs1061622 (TNFRSF1 B)	T/T	68,92	60,76	$\chi^2 = 1,991$; p = 0,369
	T/G	27,03	32,27	
	G/G	4,05	6,98	
	Аллель G	17,57	23,11	$\chi^2 = 1,862$; p = 0,172
rs308447 (FGF2)	C/C	45,95	52,21	$\chi^2 = 0,814$; p = 0,666
	C/T	37,84	32,35	
	T/T	16,22	15,44	
	Аллель T	35,14	31,62	$\chi^2 = 0,390$; p = 0,532
rs308403 (FGF2)	C/C	43,24	50,00	$\chi^2 = 1,015$; p = 0,602
	C/T	41,89	35,29	
	T/T	14,86	14,71	
	Аллель T	35,81	32,35	$\chi^2 = 0,371$; p = 0,543
rs13122694 (FGF2)	A/A	50,00	59,56	$\chi^2 = 2,562$; p = 0,278
	A/T	41,89	30,88	
	T/T	8,11	9,56	
	Аллель T	29,05	25,00	$\chi^2 = 0,615$; p = 0,433
rs3917412 (SELE)	C/C	55,41	58,09	$\chi^2 = 0,196$; p = 0,907
	C/T	39,19	37,50	
	T/T	5,41	4,41	
	Аллель T	25,00	23,16	$\chi^2 = 0,092$; p = 0,762
rs1534904 (SELE)	G/G	45,95	50,74	$\chi^2 = 1,315$; p = 0,518
	G/T	47,30	39,71	
	T/T	6,76	9,56	
	Аллель T	30,41	29,41	$\chi^2 = 0,010$; p = 0,919
rs5353 (SELE)	T/T	58,11	61,76	$\chi^2 = 10,85$; p = 0,004
	T/C	28,38	36,03	
	C/C	13,51	2,21	
	Аллель C	27,27	20,22	$\chi^2 = 2,630$; p = 0,105

Таблица 28 – Частоты аллелей и генотипов X-сцепленных локусов в сравниваемых группах

rs, ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	χ^2 ; p
rs6632528 (VEGFD)	T/T	41,67	69,09	$\chi^2 = 8,127$; p = 0,017
	T/C	54,17	21,82	
	C/C	4,17	9,09	
	Аллель C (f)	31,25	20,00	$\chi^2 = 1,773$; p = 0,183
	Аллель C (m)	22,00	27,16	$\chi^2 = 0,21$; p = 0,650
rs4830939 (VEGFD)	C/C	66,67	52,73	$\chi^2 = 2,217$; p = 0,330
	C/T	29,17	32,73	
	T/T	4,17	14,55	
	Аллель T (f)	18,75	30,91	$\chi^2 = 0,91$; p = 0,166
	Аллель T (m)	28,00	29,63	$\chi^2 = 0,40$; p = 0,999
rs2175887 (VEGFD)	T/T	33,33	18,18	$\chi^2 = 3,544$; p = 0,170
	T/G	50,00	47,27	
	G/G	16,67	34,55	
	Аллель G (f)	41,67	58,18	$\chi^2 = 3,027$; p = 0,082
	Аллель G (m)	50,00	50,62	$\chi^2 = 0,01$; p = 0,911
Примечание. Частоты генотипов приведены только для женщин; частоты аллелей – и для женщин (f), и для мужчин (m).				

Так, изученные маркеры SELE расположены в интронах 1 (rs5353), 4 (rs1534904) и 5 (rs3917412). Выявляется полное сцепление маркера rs5353 с двумя другими изученными SNP ($D'=1$ и у пациентов, и в контрольной выборке). В свою очередь, rs3917412 и rs1534904 сцеплены тесно, но не полностью (D' составляет 0,916 в группе пациентов и 0,976 в популяционной выборке). Анализ сцепления изученных маркеров позволяет говорить о том, что замена rs5353 произошла на фоне гаплотипа по референсным аллелям rs3917412 и rs1534904; в результате этого ожидается разнонаправленный эффект изученных нуклеотидных замен (с одной стороны – rs5353, с другой – rs3917412 и rs1534904) на проявление

патологических признаков.

По частотам генотипов rs5353 в гене *SELE* выявлены статистически значимые различия между пациентами и контрольной выборкой ($p = 0,004$). Генотип *CC* является рисковым по отношению к инфаркту миокарда, встречаясь в 5,9 раз чаще в группе больных ($OR = 6,72$; $CI: 95\% (1,63 - 31,95)$; $\chi^2 = 8,35$; $p = 0,004$) (рисунок 29).

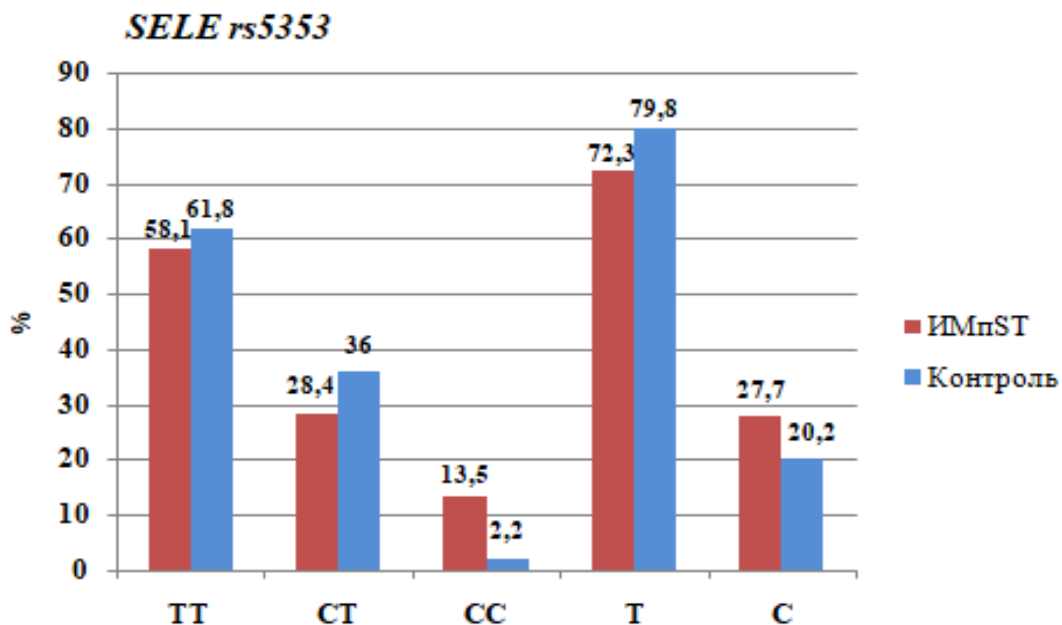


Рисунок 29 – Частоты (%) генотипов и аллелей rs5353 *SELE*

По rs1800629 в гене *TNF* зарегистрированы статистически значимые различия по частотам аллелей ($p = 0,029$). При этом в данном случае рисковым является частый аллель G ($OR = 2,37$; $CI: 95\% (1,08 - 5,43)$; $\chi^2 = 4,75$; $p = 0,029$), эффект которого реализуется через гомозиготный генотип GG ($OR = 2,63$; $CI: 95\% (1,10 - 6,55)$; $\chi^2 = 4,92$; $p = 0,026$), гетерозиготный генотип является протективным ($OR = 0,37$; $CI: 95\% (0,14 - 0,94)$; $\chi^2 = 4,48$; $p = 0,034$) (рисунок 30).

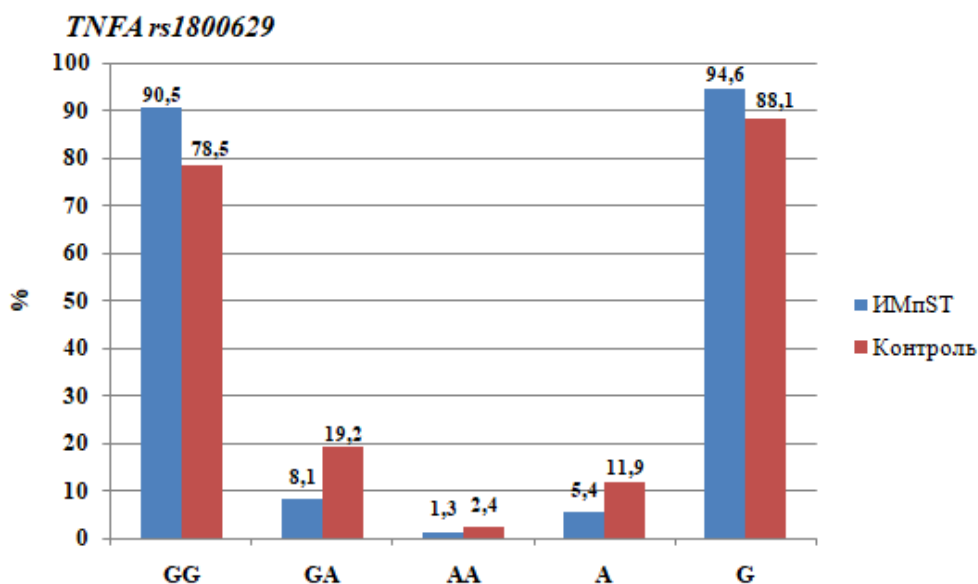


Рисунок 30 – Частоты генотипов и аллелей TNFr1800629

Поскольку ген *VEGFD* расположен на X-хромосоме, анализ проводился для мужчин и женщин отдельно (таблица 28). У женщин по rs6632528 в гене *VGEFD* рисковым в отношении первичного ИМ явился гетерозиготный генотип СТ (OR = 4,23; CI:95% (1,35-13.53); $\chi^2=6,66$; $p=0,010$), а генотип ТТ при этом показал протективную роль по отношению к развитию ИМ (OR = 0,32, CI: 95% (0,10-0,96); $\chi^2 = 4,18$; $p = 0,041$) (рисунок 31). Однако к этим результатам следует относиться с осторожностью, так как в исследованной группе только 24 женщины.

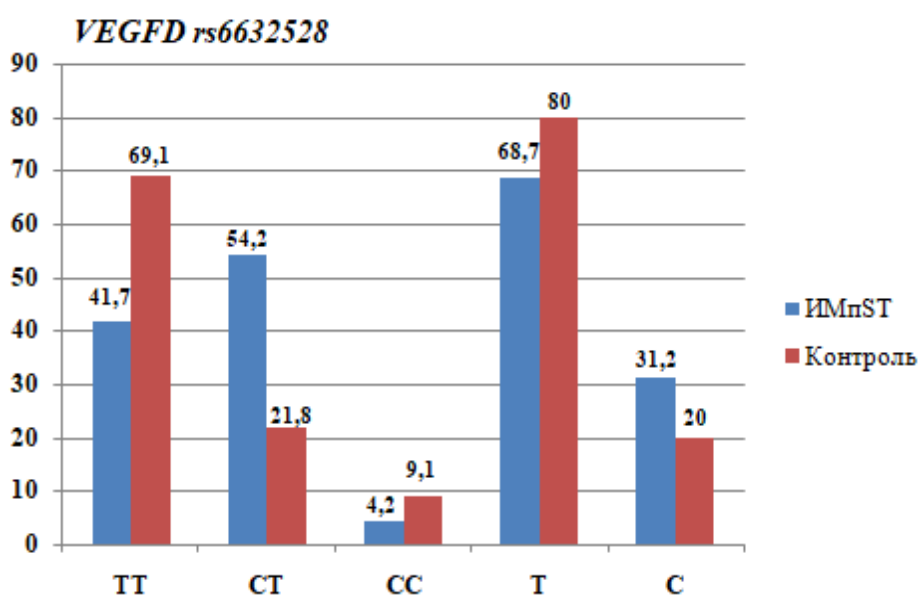


Рисунок 31 – Частоты генотипов и аллелей VGEFD rs6632528

На сегодняшний день результаты ассоциативных исследований предлагают целый ряд генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию ИБС и его клинических форм, включая полиморфные варианты генов цитокинов, факторов адгезии, системы гемостаза, липидного обмена, которые в совокупности со средовыми факторами оказывают влияние на естественное течение заболевания и определяют исход болезни. Одним из потенциальных ключевых факторов, ответственных за вариабельность степени иммунного воспаления между индивидами в популяции при ИМ, является полиморфизм генов факторов воспаления. Считается, что этап воспаления скоординирован активацией генов, отвечающих за транскрипцию серии цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул.

В нашем исследовании из всех изученных маркеров ассоциацию с развитием ИМпСТ показали три маркера: rs1800629 *TNF*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD*.

Полиморфный вариант rs1800629 -308G/*ATNF* – один из широко изученных генетических маркеров, показавших свое значение в развитии ИМ и СН. Считается, что транзиция гуанина на аденин в положении – 308 приводит к усилению экспрессии *TNF*, синтезу молекул эндотелиальной адгезии лейкоцитов и фактора активации тромбоцитов, создавая условия для развития атеротромбоза [121, 134]. Данные о взаимосвязи минорного аллеля А с риском развития ИМпСТ противоречивы, как и в случае многих других низкополиморфных маркеров. Так, в исследовании В.И. Коненкова с соавторами также, как и в настоящем исследовании, показан протективный эффект гетерозиготного генотипа, но в качестве рискованного (в отличие от наших результатов) выступает генотип АА [197]. В проведенном нами ранее исследовании выявлена ассоциация сочетания генотипов *LTA/TNF* с ИБС, рискованное сочетание включало в себя генотип GG гена *TNF* [198]. В то же время в исследованиях S. Biswas [121] и U. Zeybek [134] гетерозиготный генотип и гомозиготный по редкому аллелю преобладают у пациентов с ИМпСТ. В отечественной литературе данная взаимосвязь показана на 2012 пациентах регистра Оракул I и II, в котором носительство редкого аллеля А

rs1800629 явилось одним из независимых предикторов неблагоприятного исхода после перенесенного острого коронарного события (доля больных с ОКСпST 36,8%) [199]. Несколько отличные результаты получены в работе Голышко В. С., в которой носительство гомозиготного генотипа GG было ассоциировано с более высокой концентрацией TNF- α , чем у больных с гетерозиготным генотипом G/A, и объясняется большей физиологической стабильностью экспрессии гена ввиду наличия мутантного и исходного аллеля в генотипе [156]. Напротив, в работе отечественных исследователей (Зыков М. В. и соавт.) носительство генотипа AA было связано с большей экспрессией гена и высоким сывороточным уровнем цитокина, хотя при этом частота носительства аллеля A между исследуемой и контрольной группой не отличалась [200]. Противоречивость полученных данных может быть обусловлена популяционными особенностями распределения частот аллелей, даже незначительные изменения которых для низкополиморфных локусов могут иметь критическое значение.

Процесс адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия и их трансэндотелиальная миграция являются одним из первых этапов местного воспаления, характерного для атерогенеза. Данный процесс запускается чрезмерной экспрессией на поверхности клеток эндотелия молекул межклеточной адгезии – ICAM-1 и молекул адгезии сосудистых клеток – VCAM-1, P- и E-селектинов. В свою очередь, E-селектин способствует рекрутированию полиморфно-ядерных лейкоцитов, миелоидных клеток и Т-лимфоцитов в очаг воспаления, что способствует разрыву бляшек и тромбозу [201]. Ген E-селектина расположен на хромосоме 1q22-q25 и состоит из 13 экзонов. Из всех изученных полиморфизмов *SELE* только единицы показали свою связь с коронарной болезнью сердца и ИМ. На сегодняшний день 128Arg является наиболее изученным полиморфизмом *SELE* относительно риска ИБС. В частности, с риском развития ИМ были связаны rs5361 (561 A/C) и G98T (rs1805193) [149, 202]. Влияние генотипа C/C rs5353 на риск развития ИМ в нашей работе показано впервые.

Анализ литературы показал, что большинство исследований полиморфизма генов ангиогенных факторов роста преимущественно нацелены на поиск

ассоциации с неопластическими заболеваниями. В 2023 году опубликован результат крупного исследования, направленного на выявление связи изоформ VEGF и полиморфизма их генов с исходами после ОКС. Проанализированы пациенты из исследований PLATO, а в качестве группы контроля выбраны пациенты из исследования STABILITY [112]. Выявлено, что концентрация VEGF-D в плазме и полиморфизмы *VEGFD* независимо связаны худшим исходом у пациентов с ОКС и хроническим коронарным синдромом. В нашем исследовании ассоциации между частотами встречаемости *SNPVEGFD* и риском развития ПРЛЖ не установлено. Тем не менее, выявлена взаимосвязь носительства генотипа TT *VEGFD* rs4830939 с большей степенью дилатации ЛЖ через 12 месяцев после ИМпST.

3.9 Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов про-и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста у пациентов с ПРЛЖ

Затем частоты генотипов/редкого аллеля в ранее отмеченных полиморфных вариантах генов были изучены у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия позднего неблагоприятного ремоделирования ЛЖ (таблица 29 и 30).

Таблица 29 – Сравнение частот аллелей и генотипов аутомомных локусов между группой пациентов в зависимости от типа ремоделирования РЛЖ и контрольной группой

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	ПРЛЖ, %	Без ПРЛЖ, %	χ^2 ; p		
				ПРЛЖ+ vs без ПРЛЖ	ПРЛЖ vs контроль	Без ПРЛЖ- vs контроль
rs1800872 <i>IL10</i>	G/G	47,37	61,82	$\chi^2=1,338$; p=0,512	$\chi^2=3,187$; p=0,203	$\chi^2=0,884$; p=0,643
	G/T	47,37	32,73			
	T/T	5,26	5,45			
	Аллель Т	28,95	21,82	$\chi^2=0,449$; p=0,503	$\chi^2=2,101$; p=0,147	$\chi^2=0,632$; p=0,426
rs3024490 <i>IL10</i>	G/G	47,37	70,91	$\chi^2=3,883$; p=0,144	$\chi^2=2,280$; p=0,320	$\chi^2=1,466$; p=0,480
	G/T	47,37	23,64			
	T/T	5,26	5,45			
	Аллель Т	28,95	17,27	$\chi^2=1,714$; p=0,190	$\chi^2=0,337$; p=0,562	$\chi^2=1,281$; p=0,258
rs3024492 <i>IL10</i>	A/A	52,63	58,18	$\chi^2=1,542$; p=0,463	$\chi^2=0,317$; p=0,854	$\chi^2=1,717$; p=0,424
	A/T	42,11	29,09			
	T/T	5,26	12,73			
	Аллель Т	26,32	27,27	$\chi^2=0,009$; p=0,922	$\chi^2=0,000$; p=0,987	$\chi^2=0,000$; p=0,995
rs432821 <i>TRAIL</i>	A/A	52,63	70,91	$\chi^2=2,348$; p=0,309	$\chi^2=1,045$; p=0,593	$\chi^2=1,031$; p=0,597
	A /G	31,58	21,82			
	G/G	15,79	7,27			
	Аллель G	31,58	18,18	$\chi^2=2,253$; p=0,133	$\chi^2=0,773$; p=0,379	$\chi^2=1,013$; p=0,314
rs1800629 <i>TNF</i>	G/G	84,21	92,73	$\chi^2=3,192$; p=0,203	$\chi^2=1,398$; p=0,497	$\chi^2=6,322$; p=0,042
	G/A	10,53	7,27			
	A/A	5,26	0,00			
	Аллель А	10,53	3,64	$\chi^2=1,448$; p=0,229	$\chi^2=0,000$; p=0,995	$\chi^2=5,956$; p=0,015
rs909253 <i>LTA</i>	T/T	63,16	60,00	$\chi^2=1,685$; p=0,431	$\chi^2=2,038$; p=0,361	$\chi^2=0,522$; p=0,770
	T /G	26,32	36,36			
	G/G	10,53	3,64			
	Аллель G	23,68	21,82	$\chi^2=0,000$; p=0,990	$\chi^2=0,000$; p=0,983	$\chi^2=0,335$; p=0,563
rs1061622T <i>NFRSF1B</i>	T/T	63,16	70,91	$\chi^2=2,769$; p=0,250	$\chi^2=0,533$; p=0,766	$\chi^2=3,175$; p=0,204
	T/G	26,32	27,27			
	G/G	10,53	1,82			
	Аллель G	23,68	15,45	$\chi^2=0,814$; p=0,367	$\chi^2=0,013$; p=0,908	$\chi^2=2,804$; p=0,094
rs308447 <i>FGF2</i>	C/C	47,37	45,45	$\chi^2=0,021$; p=0,990	$\chi^2=0,179$; p=0,914	$\chi^2=0,767$; p=0,681
	C/T	36,84	38,18			
	T/T	15,79	16,36			
	Аллель Т	34,21	35,45	$\chi^2=0,003$; p=0,953	$\chi^2=0,018$; p=0,892	$\chi^2=0,364$; p=0,546

Продолжение таблицы 29

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	РЛЖ+ %	РЛЖ- %	χ^2 ; p		
				РЛЖ+ vs РЛЖ-	РЛЖ+ vs контроль	РЛЖ- vs контроль
rs308403 <i>FGF2</i>	C/C	36,84	45,45	$\chi^2=0,440$; p=0,803	$\chi^2=1,271$;p=0 ,530	$\chi^2=0,404$; p=0,817
	C/T	47,37	40,00			
	T/T	15,79	14,55			
	Аллель Т	39,47	34,55	$\chi^2=0,123$; p=0,726	$\chi^2=0,475$; p=0,491	$\chi^2=0,086$; p=0,770
rs131226 94 <i>FGF2</i>	A/A	52,63	49,09	$\chi^2=0,291$; p=0,865	$\chi^2=1,128$; p=0,569	$\chi^2=2,144$; p=0,342
	A/T	42,11	41,82			
	T/T	5,26	9,09			
	Аллель Т	26,32	30,00	$\chi^2=0,050$; p=0,823	$\chi^2=0,001$; p=0,980	$\chi^2=0,766$; p=0,381
rs391741 2 <i>SELE</i>	C/C	57,89	54,55	$\chi^2=0,065$; p=0,968	$\chi^2=0,029$; p=0,986	$\chi^2=0,241$; p=0,887
	C/T	36,84	40,00			
	T/T	5,26	5,45			
	Аллель Т	23,68	25,45	$\chi^2=0,000$; p=1,000	$\chi^2=0,018$; p=0,894	$\chi^2=0,118$; p=0,731
rs153490 4 <i>SELE</i>	G/G	42,11	47,27	$\chi^2=0,320$; p=0,852	$\chi^2=1,265$; p=0,531	$\chi^2=0,637$; p=0,727
	G/T	52,63	45,45			
	T/T	5,26	7,27			
	Аллель Т	31,58	30,00	$\chi^2=0,000$; p=0,982	$\chi^2=0,007$; p=0,933	$\chi^2=0,000$; p=0,992
rs5353 <i>SELE</i>	T/T	63,16	56,36	$\chi^2=1,492$; p=0,474	$\chi^2=0,702$; p=0,704	$\chi^2=13,580$; p=0,001
	T/C	31,58	27,27			
	C/C	5,26	16,36			
	Аллель С	21,05	30,00	$\chi^2=0,726$;p= 0,394	$\chi^2=0,009$; p=0,924	$\chi^2=3,691$; p=0,055

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые различия.

Таблица 30 – Частоты аллелей и генотипов X-сцепленных локусов в сравниваемых группах

rs, ген	Редкий аллель	РЛЖ+ %	РЛЖ- %	χ^2 ; p		
				РЛЖ+ vs РЛЖ-	РЛЖ+ vs контроль	РЛЖ- vs контроль
rs6632528 <i>VEGFD</i>	C	22,22	21,88	$\chi^2=0,11$; p=0,744	$\chi^2=0,02$; p=0,893	$\chi^2=0,12$; p=0,733
rs4830939 <i>VEGFD</i>	T	22,22	31,25	$\chi^2=0,13$; p=0,723	$\chi^2=0,12$; p=0,732	$\chi^2=0,00$; p=0,953
rs2175887 <i>VEGFD</i>	G	38,89	56,25	$\chi^2=0,78$; p=0,376	$\chi^2=0,41$; p=0,522	$\chi^2=0,11$; p=0,741

Несмотря на то, что группы по частотам генотипов в ряде случаев отличались на 14–18% (рисунки 32 и 33), статистически значимых различий не получено, что может быть обусловлено малым размером выборки ПРЛЖ (19 человек).

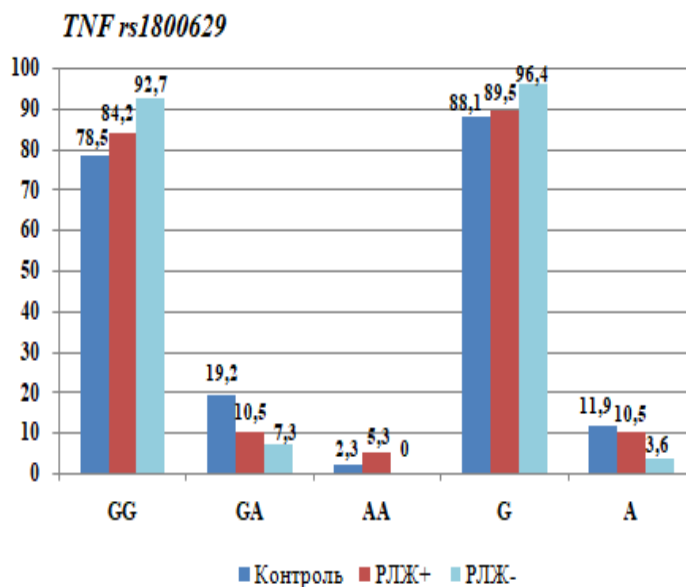


Рисунок 32 – Частоты генотипов и аллелей rs1800629 в гене TNF в группах, дифференцированных по наличию ПРЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде по сравнению с контролем

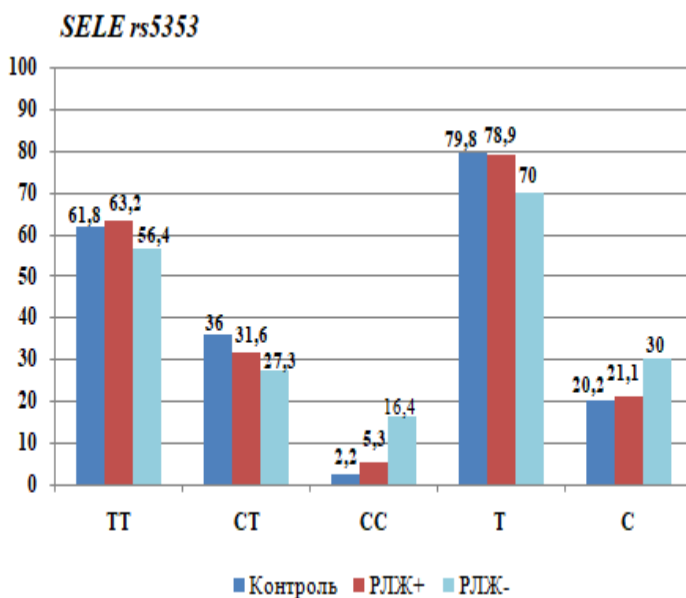


Рисунок 33 – Частоты генотипов и аллелей rs5353 в гене SELE в группах, дифференцированных по наличию патологического ремоделирования левого желудочка в отдаленном постинфарктном периоде (ПРЛЖ и без ПРЛЖ) по сравнению с контролем

Ассоциации rs5353 в гене *SELE* и rs1800629 в гене *TNF*, выявленные для общей группы пациентов, зарегистрированы и для группы без ПРЛЖ. Так, показан рискованный эффект генотипа CC rs5353 *SELE* для развития ИМ без ПРЛЖ (OR = 8,67; CI:95% (2,03–42,45); $\chi^2 = 11,04$; $p = 0,00089$ ($pf = 0,00084$)). Следует подчеркнуть, что частоты аллеля С в подгруппе ПРЛЖ и контрольной выборке практически не отличаются (21,05% и 20,22%), тогда как в группе без ПРЛЖ это значение составляет 30%, то есть патологический эффект аллеля С реализуется исключительно только через гомозиготный генотип (частота гетерозиготного генотипа у пациентов ниже, чем в контроле (рисунок 35)). Соответственно, генотип CC rs5353 *SELE*, с одной стороны, предрасполагает к развитию ИМ, в то же время, с другой стороны, способствует более благоприятному течению восстановительной постинфарктной регенерации миокарда.

По rs5353 в выборке больных выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p = 0,012$). При этом наблюдается недостаток гетерозигот и гомозигот по частому аллелю, но избыточное количество редких гомозигот. Контроль качества генотипирования подтвердил корректность эксперимента. Можно заключить, что в данном случае имеется биологическая причина отклонения от равновесия Харди-Вайнберга, поскольку выборка пациентов априори является смещённой, а избыточным – ассоциированный с патологией генотип. С другой стороны, изученная выборка больных небольшая, соответственно, полученные результаты требуют валидации на выборках большего размера.

Изученные маркеры расположены в интронах 1 (rs5353), 4 (rs1534904) и 5 (rs3917412), а также по классификации Regulome DB (<https://regulomedb.org/regulome-search/>) относятся к функциональному классу 1f, то есть являются eQTL-вариантами в мотиве связывания транскрипционных факторов (ТФ) или в регионе гиперчувствительности к ДНКазе. Действительно, изучаемые замены теоретически (т. е. согласно биоинформатическому анализу) могут изменять аффинность ряда ТФ [203]. Так, для rs5353 определяется 24 сайта связывания ТФ, из них 17 теряются при наличии альтернативного аллеля (но физических взаимодействий (данные экспериментальных исследований) этих ТФ

с ДНК в данном регионе в изученных тканях пока не обнаружено). Еще 7 приводят к образованию новых сайтов связывания факторов транскрипции (ATF1, CEBPA, NOXA1, JUND, REST, JUNB). Для rs1534904 теоретически изменяющихся сайтов 11, из них 4 при наличии альтернативного аллеля теряются (реально не обнаружены), но появляется 7 новых (PRDM1, RORC, IRF5, ZNF143, NCOR1, ZEB1, POU2F2). Для rs3917412 теоретические расчеты показывают наличие 16 сайтов связывания ТФ; альтернативный аллель приводит к появлению двух новых сайтов (CHD2, PAX1), к исчезновению 10 сайтов, к снижению аффинности – 4 ТФ. Как и в предыдущих случаях, физически обнаруженные взаимодействия не входят в список теоретически изменяемых ТФ [203].

В качестве eQTL-вариантов изученные маркеры ассоциированы с изменениями уровней экспрессии *SELE* и близлежащих генов; кроме того, rs1534904 меняет сайт сплайсинга гена *C1orf112 (FIRRM)* [204].

Таким образом, эффект изученных нуклеотидных замен может реализовываться не только через те биохимические пути, в которых задействован Е-селектин, но и через пути, в которых участвуют другие регулируемые гены. К настоящему времени выявлено по 6 регулируемых генов для rs5353 и rs3917412 и 5 – для rs1534904; всего – 9 генов (*FIRRM*, *KIFAP3*, *METTL18*, *RN7SL333P*, *RP1-206D15.6*, *RP1-117P20.3*, *SCYL3*, *SELE*, *SELL*) [203], для пяти из которых в GWAS показаны многочисленные ассоциации с различными биохимическими показателями крови, клеточным составом крови (*FIRRM*, *KIFAP3*, *SCYL3*, *SELE*, *SELL*), а также с боковым амиотрофическим склерозом и венозной тромбоэмболией (*FIRRM*, *KIFAP3*), сахарным диабетом 2 типа (*FIRRM*, *SELL*) [205]. Наиболее интересными представляются гены *FIRRM* и *KIFAP3*, поскольку эффект анализируемых замен в гене *SELE* на их экспрессию согласуется с результатами сцепления: если экспрессия *KIFAP3* ниже у гомозигот по производному аллелю rs5353, то выше – у гомозигот по производным аллелям rs1534904 и rs3917412. И, наоборот, экспрессия *FIRRM* у носителей производных аллелей по rs1534904 и rs3917412 ниже, но выше при этом – у носителей альтернативного аллеля по rs5353 [204].

Соответственно, три белка представляются наиболее перспективными с точки зрения реализации функционального эффекта изученных замен. Для Е-селектина выявляется небольшое число взаимодействующих молекул (интеракторов) – всего 19 (в том числе 2 химических соединения и 17 белков) [206]. Анализ обогащения показывает, что наиболее значимыми процессами с наибольшим количеством вовлеченных белков-интеракторов являются гемостаз (10 белков, $p_{adj} = 6.3693e^{-7}$), активация тромбоцитов, передача сигналов и агрегация (6 белков, $p_{adj} = 0.00035961$), взаимодействие клеточной поверхности с сосудистой стенкой (5 белков, $p_{adj} = 0.00035961$) [WebGestalt-Reactom], что в целом полностью отражает известные биохимические функции Е-селектина. Для FIGNL1 – взаимодействующего регулятора рекомбинации и митоза, кодируемого геном *FIRRM* (*C1orf112*), выявляется 60 белков-интеракторов [206]. Наиболее значимые процессы с наибольшим количеством вовлеченных интеракторов включают связывание лигандов серпантиновых рецепторов (19 белков, $p_{adj} = 3.8369e^{-13}$) и разные варианты сигналинга через эти рецепторы (по 16–20 белков, $p_{adj} = 4.5084e^{-12}$ - $4.1663e^{-7}$). Белковый продукт гена *FIRRM* пока изучен недостаточно, но известно, что помимо его первоначально описанной роли кинетохорного белка [207], он также участвует в процессах репарации ДНК [208, 209, 210]. Для продукта гена *KIFAP3* (кинезин-2 ассоциированный протеин) выявляется 105 белков-интеракторов [206], анализ обогащения в качестве наиболее значимых процессов с наибольшим количеством вовлеченных интеракторов показывает адаптивный иммунный ответ (16 белков, $p_{adj}=0.006186$), разные пути процессинга мРНК (7–9 белков, $p_{adj}=0.006186$ - 0.0063883), презентация антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (7 белков, $p_{adj} = 0.006186$). Таким образом, все три белка, кодируемые генами *SELE*, *FIRRM*, *KIFAP3* (ко-регулируемыми изученными интронными вариантами), напрямую не задействованы в развитии сердечно-сосудистых событий, но опосредованно (через системы воспаления, иммунного ответа и репарации ДНК) могут быть вовлечены в патогенез ССЗ.

Следует отметить, что проанализированные нами полиморфные варианты не изучались ранее при ССЗ и вообще редко привлекались к ассоциативным исследованиям (отсутствует информация по этим маркерам в базах данных PubMed, DisGeNet, GWAS Catalog). В доступной литературе найдено только одно исследование, в котором показан рисковый эффект генотипа GG rs3917412 по отношению к развитию рака толстой кишки [211]. В то же время, согласно геномным оценкам патогенности (по reg Base [212], отражает вероятность вовлеченности маркера в развитие многофакторной патологии), анализируемые варианты могут быть вовлечены в патологические процессы. Оценки онкогенности также указывают на вероятность «драйверного» эффекта (likely cancer driver) данных нуклеотидных замен для развития онкопатологии [202].

Механизм вовлеченности E-селектина в патогенез ИМпСТ не до конца понятен. С одной стороны, достаточно много данных указывает на его вовлеченность в развитие ССЗ [213, 214, 215, 216], и в первую очередь – таких факторов риска ИБС, как атеросклероз и СД 2 типа [217, 218, 219, 220]. С другой стороны, вовлеченность данного белка в воспалительный ответ предполагает его участие в первую очередь в процессах восстановления после сердечно-сосудистого события и лишь опосредованно – в развитие предрасположенности к ИМ [221, 222, 223]. Выявленная в настоящем исследовании ассоциация rs5353 с ИМпСТ еще раз подтверждает вовлеченность гена *SELE* в развитие ССЗ. Кроме того, проведенный анализ показывает наличие более обширного, чем один ген, региона, ко-регулируемого изученными нуклеотидными заменами. Не исключено, что опосредованно (через системы воспаления, иммунного ответа и репарации ДНК) весь этот регион генома может быть вовлечен в патогенез ССЗ.

3.10 Зависимость биомаркеров воспаления от распределения генотипов полиморфных вариантов генов *IL10*, *FGF2*, *TRAIL*

Сравнение концентраций биомаркеров в зависимости от распределения генотипов полиморфных вариантов генов показало более высокие уровни IL-10 rs3024492 на 7-е сутки ИМ и через 6 месяцев у носителей генотипа А/Т, а также

FGF к 6-му месяцу ИМ у гомозиготных носителей минорного аллеля T rs13122694 (таблица 31). Значимого различия в значениях TRAIL между исследуемыми генотипами *TRAIL* rs432821 не обнаружено.

Таблица 31 – Сывороточные уровни цитокинов и ангиогенных факторов роста в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфизмов генов

SNP /Белок	Время	Генотипы			p
		G/G (N = 43)	A/G (N = 27)	A/A (N = 4)	
rs1800872 IL-10, пг/мл	1-е сут.	2,6 (1,4; 5,4)	2,3 (0,8; 4,8)	2,1 (1,2; 2,9)	0,68
	7-е сут.	2,7 (1,8; 4,1)	2,6 (0,4; 4,8)	3,9 (0,5; 4,8)	0,70
	6-й мес.	2,2 (1,2; 4,6)	1,7 (0,7; 4,1)	1,0 (0,6; 1,3)	0,20
	12-й мес.	3,0 (1,1; 4,2)	1,8 (0,9; 3,0)	1,6 (0,3; 3,0)	0,29
rs3024492 IL-10, пг/мл	1-е сут.	A/A (N = 38)	A/T (N = 23)	T/T (N = 9)	0,68
		2,3 (1,3; 5,4)	2,6 (1,2; 5,4)	1,3(1,0; 4,2)	
	7-е сут.	2,1 (1,02; 3,7)	3,7 (2,4; 6,5)	2,9 (1,8; 3,6)	0,05
	6-й мес.	1,6 (0,7; 3,4)	3,1 (2,0; 5,8)	1,4 (1,0; 5,5)	0,028
	12-ймес.	1,8(0,9; 3,6)	3,3 (1,3; 4,3)	2,4 (1,2; 3,6)	0,12
rs432821 TRAIL, пг/мл	1-е сут.	A/A (N = 49)	A/G (N = 18)	G/G (N = 7)	0,4
		44,1 (30,1; 71,9)	83,6 (28,7; 120,0)	42,3(24,9; 71,6)	
	7-е сут.	61,6(43,3; 94,0)	59,7(45,3; 134,8)	59,5 (3,2; 67,6)	0,56
	6-й мес.	82,2 (61,3; 124,7)	60,1 (36,4; 115,4)	78,4 (71,1; 248,3)	0,27
	12-й мес.	79,8 (55; 114,3)	66,5 (56,9; 139,2)	122,8 (84,9; 161,8)	0,36
rs308447 FGF-2, пг/мл	1-е сут.	C/C (N = 35)	C/T (N = 27)	T/T (N = 12)	0,52
		13,4 (0,01; 47,6)	0,01 (0,01; 47,1)	36,5 (0,01; 66,7)	
	7-е сут.	18,6(0,01; 50,7)	5,3 (0,01; 57,3)	25 (0,01; 77,5)	0,81
	6-й мес.	21,4 (0,01; 42,4)	0,01(0,01; 26,9)	60,7 (0,7; 81,6)	0,11
	12-й мес.	27,1(0,01; 44,9)	3,4 (0,01; 39,7)	0,01 (0,01; 56,7)	0,78
rs13122694 FGF-2, пг/мл	1-е сут.	A/A (N = 38)	A/T (N = 30)	T/T (N = 6)	0,77
		0,01 (0,01; 49,3)	31,8 (0,01; 51,6)	28 (0,01; 66,7)	
	7-е сут.	14,2(0,01; 43,2)	5,3 (0,01; 57,7)	43,9 (8,2; 77,5)	0,39
	6-й мес.	2,6 (0,01; 41,1)	1,7 (0,01; 49,8)	62 (59,4; 65,6)	0,04
	12-й мес.	14,2 (0,01; 42,8)	3,4 (0,01; 39,7)	34,5 (0,01; 56,7)	0,87

3.11 Зависимость биомаркеров воспаления от распределения генотипов полиморфизмов *SELE*

Отдельно были анализированы уровни биомаркеров в зависимости от распределения генотипов полиморфизмов *SELE*, в результате которого выявлены

значимые различия некоторых белковых молекул в разные сроки ИМ. Носители минорного аллеля С полиморфизма rs5353 *SELE* при поступлении в стационар отличались более высоким TGF- β и низким уровнем BNP в сыворотке крови (таблица 32). На 6-й месяц ИМ у носителей редкого аллеля С показаны более высокие значения хемокина CXCL1/GRO, интерферона- α_2 (IFN- α_2), а у гомозигот по частому аллелю Т – более высокие уровни GM-CSF на 6-й месяц позднего постинфарктного периода и TNF- β , IL-13 на годовом визите после индексного ИМ.

Таблица 32 – Сывороточные уровни биомаркеров в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфного варианта rs5353 *SELE*

Биомаркер	<i>SELE</i> rs5353 CT+CC		
	T/T	CT+CC	<i>p</i>
При поступлении			
TGF-1 β	N = 36	N = 24	0,02
	2,8 (0,7; 6,5)	6,6 (2,7; 10,6)	
BNP	40,9 (25,3; 91,6)	17,4 (6,3; 32,7)	0,006
OSM	14,5 (7,8; 27,5)	16,6 (8,8; 29,7)	0,97
CXCL1/GRO	968 (666; 1410)	1345 (833; 2409)	0,09
INF- α_2	2,3 (0,0; 22,3)	4,1 (0,0; 19,8)	0,93
GM-CSF	0,6 (0,0; 7,1)	0,1 (0,0; 57)	0,65
CXCL6	114,4 (87,2; 159,9)	101,4 (72,7; 138,5)	0,23
IL-13	0,8 (0,0; 8,6)	0,7 (0,0; 4,3)	0,75
CCL22	361,7 (267,1; 532)	445 (253,2; 620,3)	0,49
Тропонин I, нг/л	8619 (6334; 10691)	6910 (4784; 9621)	0,14
7-е сутки ИМ			
TGF-1 β	1,4 (0,4; 3,1)	3,2 (1,6; 5,2)	0,14
BNP	17,1 (0,1; 38,4)	24,3 (6,4; 38,4)	0,32
OSM	8,4 (4,5; 18,4)	12,5 (5,6; 16,6)	0,76
CXCL1/GRO	1304 (907,1; 1910)	1237 (1058; 2095)	0,82
INF- α_2	7,1 (0,0; 17,7)	7,4 (0,0; 12,4)	0,93
GM-CSF	0,1 (0,0; 5,9)	0,0 (0,0; 6,9)	0,89
CXCL6	124 (84,6; 171,6)	141,4 (89,6; 195,9)	0,71
IL-13	0,8 (0,0; 2,7)	0,0 (0,0; 1,7)	0,33
CCL22	417,8 (306; 675)	550 (320,5; 645)	0,58
Тропонин I, нг/л	633,8 (233,7; 997,9)	496 (215,2; 1027,2)	0,5

Продолжение таблицы 32

Биомаркер	SELE rs5353 CT+CC		
	T/T	CT+CC	<i>p</i>
6-й месяц ИМ			
	N = 32	N = 22	
TGF-1 β	3,7 (1,7; 6,2)	4,4 (2,4; 11,9)	0,23
OSM	7,8 (3,3; 20,9)	9,5 (3,7; 21)	0,69
CXCL1/GRO	1113,5 (661; 1536)	1544,5 (1214; 1798)	0,02
INF- α_2	1,1 (0,0; 8,1)	8,9 (1,5; 26,2)	0,019
GM-CSF	1,8 (0,0; 43,7)	0,0 (0,0; 1,6)	0,009
CXCL6	94,4 (73; 129,8)	90,5 (74,8; 144,4)	0,66
IL-13	0,3 (0,0; 2,6)	0,7 (0,0; 3,1)	0,8
CCL22	525,3 $\pm$ 202,1	626,4 $\pm$ 361	0,24
Тропонин I, нг/л	116,6 (43,6; 356,4)	118,7 (36,6; 227,4)	0,98
12-й месяц ИМ			
	N = 33	N = 19	
TGF-1 β	3,2 (1,4; 5,3)	2,7 (1,2; 8,5)	0,72
OSM	7,4 (3,3; 19,5)	7,1 (5,6; 11,6)	0,77
CXCL1/GRO	1290,9 $\pm$ 755,3	1673,5 $\pm$ 901,8	0,1
INF- α_2	5,8 (0,0; 11,3)	13,7 (1,1; 60,6)	0,06
GM-CSF	2,7 (0,0; 29,1)	0,0 (0,0; 8,2)	0,32
CXCL6	81,9 $\pm$ 26,6	80,30 $\pm$ 29,5	0,84
IL-13	0,9 (0,3; 5,5)	0,1 (0,0; 2,9)	0,03
CCL22	625,7 $\pm$ 279	664,8 $\pm$ 328,4	0,64
TNF- β	2,9 (0,5; 5)	0,3 (0,0; 0,9)	0,029
Тропонин I, нг/л	78,3 (27,3; 229,7)	52 (17; 175,4)	0,65

Интересные результаты получены у полиморфного варианта rs3917412 *SELE*: так, у носителей редкого аллеля Т как в раннем (первые 7–10 суток ИМ), так и отдаленном постинфарктном периоде (6-й и 12-й месяц ИМ) зарегистрированы значимо низкие сывороточные уровни онкостатина-М (OSM) и тропонина I, а также CXCL6 через год после первичного ИМ (таблица 33).

Таблица 33 – Сывороточные уровни биомаркеров в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфного варианта rs3917412 *SELE*

Биомаркер	SELE rs3917412 CT+TT		
	C/C	CT+TT	<i>p</i>
При поступлении			
	N = 35	N = 25	
TGF-1 β	4,5 (1,1; 9,8)	4,4 (2,5; 6,7)	0,81
BNP	38,6 (17,1; 88,1)	25,3 (15,2; 42)	0,4

Продолжение таблицы 33

OSM	20,2 (10,2; 36,5)	11,7 (5,6; 21)	0,028
CXCL1/GRO	1107 (657; 1597)	1030 (743,5; 1576,7)	0,72
INF- α_2	4,1 (0,0; 21,5)	1,2 (0,0; 19,2)	0,53
GM-CSF	0,2 (0,0; 46,1)	0,9 (0,0; 5,5)	0,9
CXCL6	114,4 (82,5; 152)	110,4 (85,2; 144)	0,85
IL-13	0,3 (0,0; 3,0)	1,8 (0,1; 7,9)	0,15
CCL22	356 (238,4; 483,2)	397,6 (274,6; 680)	0,049
Тропонин I, нг/л	7029 (5238; 9690)	8426 (5721; 10316)	0,43
7-е сутки ИМ			
TGF-1 β	2,3 (0,6; 4,3)	1,8 (0,4; 3,2)	0,7
OSM	15,9 (7,4; 26)	7,2 (4; 12)	0,0027
CXCL1/GRO	1387 (1085; 2098)	1163 (847; 1783)	0,21
IL-13	0,8 (0,0; 2,4)	0,1 (0,0; 1,7)	0,33
INF- α_2	5,1 (0,0; 15,8)	7,9 (0,0; 15,5)	0,93
CCL22	441,6 $\pm$ 235,9	596 $\pm$ 287	0,024
GM-CSF	0,1 (0,0; 6,5)	0,0 (0,0; 5,4)	0,98
CXCL6	108 (73,6; 140,5)	88 (73; 124,8)	0,3
IL-13	0,3 (0,0; 3,0)	1,8 (0,1; 7,9)	0,15
Тропонин I, нг/л	757 (327,1; 1349)	411 (169,2; 840,6)	0,039
6-й месяц ИМ			
	N = 32	N = 22	
TGF-1 β	3,4 (2,4; 6,6)	4,9 (2,1; 8,6)	0,22
INF- α_2	6,6 (0,0; 18,1)	2,5 (0,0; 8,1)	0,25
GM-CSF	1,5 (0,0; 47,6)	1,1 (0,0; 2,6)	0,59
INF- α_2	6,6 (0,0; 18,1)	2,5 (0,0; 8,0)	0,25
CXCL1/GRO	1317,5 (327,1; 1349)	1269,5 (739,8; 1686)	0,68
OSM	14,3 (3,8; 25,3)	4,9 (2,9; 11,9)	0,0071
IL-13	1,0 (0,0; 3,3)	0,0 (0,0; 2,3)	0,18
CCL22	517,4 $\pm$ 255,4	637,9 $\pm$ 303,2	0,12
Тропонин I, нг/л	195 (71,5; 562,7)	65,6 (21; 113,6)	0,0046
12-й месяц ИМ			
	N = 29	N = 23	
TGF-1 β	2,7 (1,3; 4,7)	3,7 (1,4; 8,1)	0,24
IL-13	0,3 (0,0; 2,9)	1 (0,0; 5,7)	0,56
TNF- β	0,9 (0,2; 3,4)	1,3 (0,1; 9,8)	0,45
CXCL6	80,6 (73; 111,8)	67,9 (56,7; 89,3)	0,0276
INF- α_2	6,9 (0,0; 21,3)	6,2 (0,0; 11,4)	0,7
IL-13	0,3 (0,0; 2,9)	1,0 (0,0; 5,4)	0,56
OSM	8,7 (4,2; 22,9)	6,9 (1,4; 8,7)	0,039
CXCL1/GRO	1250 (703,4; 2118)	1370 (984,4; 2104)	0,47
GM-CSF	4,6 (0,0; 9,8)	1,6 (0,0; 31,2)	0,98
Тропонин I, нг/л	64,2 (22,7; 265)	53,5 (27,3; 160)	0,2

Подобно rs3917412, rs5353 SELE при анализе зависимостей уровня биомаркеров от распределения генотипов rs1534904 SELE показаны значимые различия в уровне OSM на 7-е сутки и через 6 месяцев после ИМ (таблица 34).

Таблица 34 – Сывороточные уровни биомаркеров в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфного варианта rs1534904 SELE

Биомаркер	SELE rs1534904 GT+TT		
	G/G	GT+TT	p
При поступлении			
TGF-1 β	N=26	N=34	0,81
	4,5 (1,6; 9,3)	4,4 (0,8; 7,7)	
BNP	31,3 (10,6; 75,8)	29,7 (23,2; 47,9)	0,99
OSM	16,7 (9,2; 35)	12,4 (7,2; 27,5)	0,25
CCL22	352 (228,5; 487,4)	348 (272,6; 651)	0,09
CXCL6	116,7 (81,6; 158)	108 (83,2; 141,2)	0,65
INF- α_2	4,1 (0,0; 21,4)	0,0; 21,4	0,67
CXCL1/GRO	1234 (710; 1750)	977,5 (654,3; 1514)	0,58
GM-CSF	0,2 (0,0; 50,4)	0,9 (0,0; 7,1)	0,98
IL-13	0,7 (0,0; 5,3)	0,9 (0,0; 5,0)	0,8
Тропонин I, нг/л	7194 (5822; 9471)	8095 (5180; 10579)	0,69
7-е сутки ИМ			
TGF-1 β	1,6 (0,5; 3,8)	2,2 (0,7; 5,2)	0,34
Тропонин I, нг/л	659,3 (327,1; 988,4)	541,2 (177,7; 1193)	0,27
OSM	14,3 (7,2; 22,3)	7,5 (4,3; 12,8)	0,05
INF- α_2	5,8 (0,0; 17,3)	7,3 (0,0; 14,1)	0,6
CXCL1/GRO	1387 (1098; 2096)	1187 (872,6; 1843)	0,28
CCL22	450 $\pm$ 238,4	559,9 $\pm$ 285,7	0,11
CXCL6	126,8 (93,7; 177,6)	138,2 (77,2; 172,6)	0,64
IL-13	0,8 (0,0; 3,2)	0,1 (0,0; 1,7)	0,24
GM-CSF	0,2 (0,0; 6,6)	0,0; 5,9	0,98
6-й месяц ИМ			
TGF-1 β	N = 24	N = 30	0,36
	3,4 (2,4; 5,5)	4,9 (1,7; 8,3)	
INF- α_2	7,7 (0,0; 22,3)	1,6 (0,0; 11,3)	0,88
CXCL1/GRO	1265 (776,5; 1797)	1300,5 (877,7; 1686)	0,8
IL-13	1,4 (0,0; 3,5)	0,0 (0,0; 1,3)	0,08
GM-CSF	1,1 (0,0; 8,3)	1,2 (0,0; 7,2)	0,74
CXCL6	113,2 (74,5; 146,6)	86 (70; 108,5)	0,08
Тропонин I, нг/л	166,1 (58,0; 417,3)	89,6 (38,4; 135,4)	0,08
OSM	14,4 (4,1; 24,6)	5,6 (3,1; 11,6)	0,017
CCL22	509,3 $\pm$ 251,3	628,1 $\pm$ 299,8	0,11

Продолжение таблицы 34

Биомаркер	SELE rs1534904 GT+TT		
	G/G	GT+TT	<i>p</i>
12-й месяц ИМ			
	N = 21	N = 31	
TGF-1 β	2,6 (1,5; 4,9)	3,6 (1,1; 8,1)	0,38
IL-13	0,3 (0,0; 2,9)	0,1 (5,6)	0,45
TNF- β	0,5 (0,0; 2,9)	2,4 (0,2; 9,8)	0,27
CCL22	591 $\pm$ 308	670,7 $\pm$ 286,7	0,33
CXCL6	81 (74,7; 100,9)	70,5 (55,6; 98,5)	0,09
CXCL1/GRO	1306 (930; 2192)	1325 (941,4; 2006)	0,9
INF- α_2	6,7 (0,0; 19,6)	6,4 (0,0; 14,3)	0,88
OSM	7,7; (4,2; 15,3)	7,3 (2,6; 13,1)	0,3
GM-CSF	5,3 (0,0; 14,6)	0,9 (0,0; 19,4)	0,77
Тропонин I, нг/л	62,4 (22,7; 239,1)	78,3 (27,3; 180)	0,68

Данная ассоциация для всех изученных полиморфных вариантов *SELE* и концентрацией OSM, вероятно, показывает их тесную связь в клеточном воспалении.

3.12 Анализ ассоциаций исследованных маркеров со структурными показателями левого желудочка

При анализе основных показателей эхокардиографии в раннем постинфарктном периоде, в зависимости от распределения генотипов, обнаружены статистически значимые различия между генотипами rs3024492, rs1800872, rs3024490 *IL10*, rs13122694 *FGF2*, rs4830939, rs6632528 *VGEFD* и A252GLTA (таблицы 35, 36 и 37).

В 1-е сутки ИМ у носителей гетерозиготного генотипа A/T rs3024492 *IL10* контрактильная функция ЛЖ была хуже в сравнении с носителями генотипа T/T. Подобно этому, гомозиготное носительство генотипа T/T rs13122694 *FGF2* характеризовалось лучшей сократительной функцией миокарда: более высокими показателями ФВ ЛЖ, продольной глобальной деформации ЛЖ и меньшими значениями КСИ ЛЖ в раннем постинфарктном периоде.

При носительстве минорного аллеля в гетерозиготном генотипе (N = 26) полиморфного варианта rs1800872 *IL10* КДИ ЛЖ как в 1-е, так и на 7-е сутки ИМ было значительно больше, и хуже показатели сократимости ЛЖ – КСИ ЛЖ, ФВ ЛЖ и глобальная продольная деформация ЛЖ в 1-е сутки ИМ.

В гене *VGEFD* гомозиготное носительство редкого аллеля Т в rs4830939 как в ранние, так и поздние сроки ИМ проявлялось большей степенью дилатации ЛЖ, как КДИ, так и КСИ ЛЖ, чем у носителей генотипа С/С и С/Т. Напротив, гетерозиготное носительство редкого аллеля С rs6632528 *VGEFD*, в отличие от rs4830939, характеризовалось меньшими объемными параметрами и лучшей сократительной функцией ЛЖ во всех точках исследования.

Таблица 35 – Основные эхокардиографические показатели в зависимости от распределения генотипа полиморфизма генов всех биомаркеров в 1-е сутки ИМ

<i>IL10 rs3024492</i>	1-е сутки ИМ			<i>p</i>
	A/A (N = 42)	A/T (N = 23)	T/T (N = 9)	
ФВ ЛЖ, %	55 (44,6; 62,4)	50 (45,9; 58,3)	61,3 (56,8; 69,8)	0,02
КДИ ЛЖ, мл/м ²	50,7 (43,1; 57,5)	52,8 (47,6; 66,4)	49,9 (42; 54,2)	0,18
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,8 (18,3; 28,6)	26,2 (20,6; 33,1)	19 (13,7; 23,8)	0,02
GLS, %	-14,9 ± 5,1	-11,9 ± 3,5	-15,5 ± 3,2	0,046
<i>IL10 rs1800872</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	G/G (N = 42)	A/G (N = 26)	A/A (N = 4)	0,04
	48,9 (42,3; 54,3)	56,8 (48,4; 63,2)	46,9 (44,8; 49,6)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,34 ± 8,94	27,3 ± 10,1	24,3 ± 6,2	0,1
ФВ ЛЖ, %	56,5 ± 10,7	53,2 ± 9,7	49 ± 8,5	0,22
GLS, %	-14,5 ± 4,1	-13,1 ± 4,9	-12,8 ± 3,7	0,52
<i>IL10 rs3024490</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	G/G (N = 47)	A/G (N = 22)	A/A (N = 4)	0,019
	48,8 (42,4; 54,6)	57,8 (49,5; 65,8)	46,9 (44,9; 49,6)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,7 (16; 25,6)	28,6 (21; 34,3)	22,1 (20,9; 25,6)	0,016
ФВЛЖ, %	57,2 ± 10,5	51,1 ± 8,7	49 ± 8,6	0,035
GLS, %	-15,8 (-17,6; -12,5)	-11,6 (-13,5; -8,8)	-12,5 (-14,6; -10,8)	0,032
<i>FGF2rs13122694</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 38)	A/T (N = 30)	T/T (N = 6)	0,06
	53,3 (47,3; 58,2)	50,9 (45,9; 61,4)	42,7 (38,3; 49)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,8 (19; 29,9)	24,5 (21,1; 31,4)	15,5 (12,2; 20,6)	0,03
ФВ ЛЖ, %	56,9 (45,9; 61,5)	52,4 (45,1; 58,4)	61,2 (57,3; 72,9)	0,08
GLS, %	-12,4 (-14,6; -9,2)	-15,5 (-18; -11,6)	-16 (-18,4; -14,6)	0,02

Продолжение таблицы 35

<i>FGF2 rs308403</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	C/C (N = 29)	C/T (N = 31)	T/T (N = 11)	0,12
	54,2 ± 11,3	53,3 ± 11	6,5 ± 6,5	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	25,3 ± 9,5	25,5 ± 10	19,1 ± 5,8	0,12
ФВ ЛЖ, %	54,7 ± 9,7	53,3 ± 10,9	59,3 ± 10,3	0,25
GLS, %	-15 ± 5,1	-12,5 ± 3,4	-15 ± 4,3	0,15
<i>FGF2 rs308447</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	C/C (N = 30)	C/T (N = 29)	T/T (N = 21)	0,35
	53,5 ± 11,8	53,4 ± 10,4	49 ± 8,1	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	25,2 ± 10	25,5 ± 9,4	19,5 ± 6,1	0,14
ФВ ЛЖ, %	54,2 ± 10,2	53,3 ± 10,7	60,4 ± 8,4	0,12
GLS, %	-14 ± 5,1	-12 ± 3,5	-15,5 ± 3,2	0,046
<i>TRAIL rs432821</i> КДИЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 46)	A/T (N = 18)	T/T (N = 7)	0,77
	50,6 (45,1; 59,4)	52,6 (46; 59,2)	51,3 (45,5; 56,1)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	24 ± 8,9	26,3 ± 11,7	22,23 ± 6,53	0,57
ФВ ЛЖ, %	55,3 ± 9,5	52,9 ± 13,1	55,9 ± 9,2	0,66
GLS, %	-13,7 ± 4,6	-14,6 ± 4,4	-14,3 ± 2,3	0,82
<i>VEGFD s4830939</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	C/C (N = 49)	C/T (N = 8)	T/T (N = 14)	0,008
	49,8 (42,6; 56,8)	47,2 (44; 49)	58,2 (54,9; 68,4)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	23 (17,3; 28,2)	20,3 (17; 21,8)	30,2 (21,1; 34,3)	0,047
ФВ ЛЖ, %	54,3 ± 11	60,9 ± 8,5	53,1 ± 8,4	0,2
GLS, %	-14,3 ± 5,1	-13,3 ± 1,2	-13,6 ± 3,2	0,65
<i>VGEFD rs2175887</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	G/G (N = 27)	T/G (N = 11)	T/T (N = 33)	0,07
	55 ± 11	46,3 ± 6,1	52,8 ± 11,2	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	25,3 ± 10,1	20,5 ± 5	25,1 ± 9,9	0,32
ФВ ЛЖ, %	55,4 ± 10,6	56 ± 8,3	53,7 ± 10,9	0,75
GLS, %	-13,6 ± 4	-15,7 ± 4,6	-13,7 ± 4,7	0,5
<i>VGEFD rs6632528</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	T/T (N = 46)	T/C (N = 13)	C/C (N = 12)	0,15
	53,8 ± 10,9	47,4 ± 7,1	53,40 ± 13,02	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	25,7 ± 9,7	18,4 ± 4,2	26,1 ± 10,4	0,035
ФВ ЛЖ, %	53,4 ± 10,6	61,5 ± 5,6	52,9 ± 11,2	0,032
GLS, %	-13,5 ± 4,4	-16,1 ± 3,5	-13,7 ± 5,2	0,14
<i>LTA A252G</i> КДИЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 43)	A/G (N = 24)	G/G (N = 4)	0,026
	54,7 ± 11,9	47,8 ± 6,4	58,9 ± 9,7	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	25,7 ± 10,6	21,2 ± 6,3	30 ± 7,4	0,07
ФВ ЛЖ, %	54,5 ± 11	56,2 ± 9,7	49,5 ± 6,5	0,46
GLS, %	-13,4 (-16,1; -9,8)	-15,4 (-18; -12,8)	-9,2 (10,3; -8)	0,047
Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые различия.				

Таблица 36 – Основные эхокардиографические показатели в зависимости от распределения генотипа полиморфизма генов всех биомаркеров на 7-е сутки ИМ

<i>IL10 rs3024492</i>	7-е сутки ИМ			<i>p</i>
	A/A (N = 42)	A/T (N = 23)	T/T (N = 9)	
КДИ ЛЖ, мл/м ²	50,9 (42,6; 61,6)	52 (46,2; 69,3)	45,1 (40,3; 55,2)	0,32
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,2 (17,2; 29,9)	22,8 (19,1; 32,8)	16,8 (13,8; 23,6)	0,12
ФВ ЛЖ, %	57,9 ± 9,7	54,1 ± 7,1	60,9 ± 9	0,12
GLS, %	-14,8 ± 4,8	-14,4 ± 4,1	-16,4 ± 3,8	0,61
<i>IL10 rs1800872</i>	G/G (N = 42)	A/G (N = 26)	A/A (N = 4)	0,08
КДИ ЛЖ, мл/м ²	48,6 (43,9; 57,2)	55,1 (47,5; 69,9)	53,5 (46,4; 59,5)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,5 (17,3; 29)	22,9 (17,9; 35,6)	24,9 (18,1; 29,8)	0,49
ФВ ЛЖ, %	57,5 ± 8,6	55,5 ± 9,1	57,8 ± 12,6	0,65
GLS, %	15,1 ± 4,1	-14,6 ± 5,1	-13,8 ± 4,4	0,82
<i>IL10 rs3024490</i>	G/G (N = 47)	A/G (N = 22)	A/A (N = 4)	0,039
КДИ ЛЖ, мл/м ²	49,2 (42,5; 56)	58,7 (47,5; 70,2)	53,5 (46,4; 59,6)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21 (16,5; 25,4)	27,8 (17,9; 36,7)	24,9 (18,1; 29,8)	0,12
ФВ ЛЖ, %	58,2 ± 8,6	53,7 ± 8,6	57,8 ± 12,6	0,14
GLS, %	-16,3 (-18,4; -13)	-12,5 (-14,9; -9,9)	-12,9 (-16,2; -10,5)	0,1
<i>FGF2 rs13122694</i>	A/A (N = 38)	A/T (N = 30)	T/T (N = 6)	0,05
КДИ ЛЖ, мл/м ²	50,5 (42,3; 64,4)	52,5 (48,3; 66,6)	38,8 (36,7; 48,6)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,4 (17,2; 28,9)	23,6 (20,3; 32,5)	14,6 (11,3; 21,5)	0,04
ФВЛЖ, %	57,9 (51; 63,7)	53,4 (48,9; 60,8)	62,5 (55,7; 69,2)	0,13
GLS, %	-14,70 ± 4,9	-15 ± 4,2	-16,8 ± 3,6	0,52
<i>FGF2 rs308403</i>	C/C (N = 29)	C/T (N = 31)	T/T (N = 11)	0,15
КДИ ЛЖ, мл/м ²	53,4 ± 14	56,5 ± 13,3	47,7 ± 8,8	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	23,8 ± 10,7	26 ± 9,8	19,4 ± 6,8	0,17
ФВ ЛЖ, %	57,3 ± 9,2	55,3 ± 8,6	60,3 ± 9,1	0,27
GLS, %	-14,6 ± 4,8	-14,7 ± 4,3	-16,1 ± 4,2	0,65
<i>FGF2 rs308447</i>	C/C (N = 30)	C/T (N = 29)	T/T (N = 21)	0,15
КДИ ЛЖ, мл/м ²	54,1 ± 13,9	54,7 ± 13,1	50,2 ± 11,8	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	24,1 ± 10,7	24,1 ± 10,7	20,4 ± 9	0,36
ФВ ЛЖ, %	57,4 ± 9,3	54,9 ± 8,4	60,8 ± 8,5	0,15
GLS, %	-14,8 ± 4,8	-14 ± 4,2	-16,9 ± 3,8	0,21
<i>TRAIL rs432821</i>	A/A (N = 46)	A/T (N = 18)	T/T (N = 7)	0,85
КДИЛЖ, мл/м ²	50,9 (42,4; 62,9)	51,7 (45,9; 63,1)	50,1 (47,2; 55,5)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,3 (17,1; 30)	23,1 (18,2; 31,6)	19,3 (18,6; 26,8)	0,8
ФВ ЛЖ, %	57,2 ± 8,3	56,3 ± 9,4	55,1 ± 10,8	0,82
GLS, %	15 ± 4,5	-15,2 ± 3,9	-12,9 ± 5,9	0,54
<i>VEGFD rs4830939</i>	C/C (N = 49)	C/T (N = 8)	T/T (N = 14)	0,028
КДИ ЛЖ, мл/м ²	50,7 (45,6; 62)	44,6 (37,7; 50,3)	57 (50,3; 70,1)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,3 (18,2; 30)	17,6 (15,8; 18,3)	29 (18,7; 34,7)	0,022
ФВ ЛЖ, %	57,2 ± 8,7	63,2 ± 5,7	54,9 ± 10	0,06
GLS, %	-14,9 (-18; -10,2)	-16,5(-18,9; -15,5)	-12,5(-16,5; -10,2)	0,15

Продолжение таблицы 36

<i>VGEFD rs2175887</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	7-е сутки ИМ			<i>P</i>
	G/G (N = 27)	T/G (N = 11)	T/T (N = 33)	
	55,7 ± 13,8	47,8 ± 7,0	54,6 ± 13,8	0,23
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,9 (17,7; 31,6)	21,3 (18; 23,1)	22,1 (18,5; 30,7)	0,74
ФВЛЖ, %	56,8 ± 7,9	56 ± 5,7	56,8 ± 10,3	0,92
GLS, %	-14,7 ± 4,6	-15,8 ± 4,3	-14,5 ± 4,6	0,7
<i>VGEFD rs6632528</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	T/T (N = 46)	T/C (N = 13)	C/C (N = 12)	<i>P</i>
	52,7 ± 12	45,2 ± 7,4	56,6 ± 13,8	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	23,8 ± 8,1	18,1 ± 5,4	25,8 ± 10,8	0,005
ФВ ЛЖ, %	56 ± 7,8	60,6 ± 7,1	56 ± 9,6	0,25
GLS, %	52,7 ± 12,2	45,2 ± 7,4	56,6 ± 13,8	0,019
<i>LTA A252G</i> КДИЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 43)	A/G (N = 24)	G/G (N = 4)	<i>P</i>
	55,9 ± 14,3	49,2 ± 9,5	59,9 ± 15,6	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	24,9 ± 10,6	21,2 ± 7,4	32,3 ± 12,3	0,07
ФВ ЛЖ, %	57,2 ± 9,3	57,9 ± 8	47,2 ± 7,1	0,07
GLS, %	-15,12 ± 4,5	-15,2 ± 4,3	9,9 ± 3,1	0,07

Таблица 37 – Основные эхокардиографические показатели в зависимости от распределения генотипа полиморфизма генов всех биомаркеров в отдаленном постинфарктном периоде

<i>IL10 rs3024492</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	12-й месяц ИМ			<i>p</i>
	A/A (N = 33)	A/T (N = 19)	T/T (N = 7)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	54,1 (43,3; 65,4)	56,8 (47,6; 77,1)	51,8 (41,2; 54,6)	0,26
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,1 (18,1; 38,7)	25,2 (18,1; 38,7)	15 (11,8; 23,1)	0,13
ФВ ЛЖ, %	56,9 ± 11,9	55,3 ± 8,7	64,1 ± 9	0,18
GLS, %	-14,9 ± 4,6	-14 ± 3,4	-17,2 ± 2,8	0,23
<i>IL10 rs1800872</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	G/G (N = 35)	A/G (N = 22)	A/A (N = 3)	<i>P</i>
	51,7 (40,1; 59,5)	63 (46; 76,9)	56,1 (53,6; 58,6)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,3 (12,6; 28,7)	25,7 (16,1; 41,7)	25,5 (22,7; 28,2)	0,25
ФВ ЛЖ, %	58,5 ± 11,1	55,8 ± 10,9	58,5 ± 11,1	0,48
GLS, %	-17,2 (-19;-13,4)	-13,6 (-16,1; -10,3)	-14,5 (-16,8; -12,2)	0,1
<i>IL10 rs3024490</i> КДИ ЛЖ, мл/м ² КСИ ЛЖ, мл/м ² ФВ ЛЖ, % GLS, %	G/G (N = 38)	A/G (N = 19)	A/A (N = 3)	<i>P</i>
	51,6 (40,8; 59,7)	63 (49,1; 78,4)	56,1 (53,6; 58,6)	
	20,7 (14,4; 27,6)	29,9 (17,3; 42,3)	25,5 (22,7; 28,2)	
	60,8 (53,3; 66,9)	53,1 (45,8; 63,4)	49,3 (48,2; 55,1)	
GLS, %	-16,7 (-18;-13,4)	-13,2 (-16,1; -10)	-14,5(-16,8; -12,2)	0,15
<i>FGF2 rs13122694</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 28)	A/T (N = 28)	T/T (N = 5)	<i>P</i>
	54,1 (42,2; 75,5)	58,9 (47,9; 65,5)	43,9 (40; 51,6)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,7 (14,1; 36,2)	24,4 (17,8; 32,6)	15 (12,8; 22,2)	0,24
ФВ ЛЖ, %	57,8 ± 11,5	55,6 ± 10,6	62,6 ± 5,6	0,38
GLS, %	-16,4 (-19;-12,6)	-13,4(-17,1; -11,3)	-18 (-19,2; -14,6)	0,15

Продолжение таблицы 37

<i>FGF2 rs308403</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	12-й месяц ИМ			<i>p</i>
	C/C (N = 23)	C/T (N = 27)	T/T (N = 10)	
	60,2 ± 22,9	59,2 ± 17,1	50,1 ± 9,3	0,33
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,2 (14,6; 36,2)	23,1 (16,1; 36,5)	20,1 (15,1; 24,6)	0,57
ФВ ЛЖ, %	56,5 ± 11,5	56,6 ± 11,4	60,7 ± 7,6	0,54
GLS, %	-14,9 ± 4,4	-14,2 ± 4,1	-16,5 ± 3,4	0,28
<i>FGF2 rs308447</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	C/C (N = 26)	C/T (N = 23)	T/T (N = 14)	0,57
	60,4 ± 23,3	57,9 ± 15,7	53,1 ± 12,6	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	21,7 (14,2; 40,8)	25,2 (16,3; 33,5)	22,2 (15,2; 24)	0,56
ФВ ЛЖ, %	57,3 ± 11,8	55,3 ± 10,9	61,1 ± 7,5	0,35
GLS, %	-15,3 ± 4,5	-13,5 ± 3,9	-16,5 ± 3,1	0,09
<i>TRAIL rs432821</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 38)	A/T (N = 15)	T/T (N = 6)	0,78
	52,5 (44,4; 63,2)	56,3 (47,2; 72,2)	63,9 (48,3; 65,5)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	20,9 (15,1; 31,2)	24,1 (17,2; 34,4)	25,3 (18,3; 34,6)	0,81
ФВ ЛЖ, %	59,6 (49,3; 66,3)	54,5 (49,1; 63,8)	59,2 (46,4; 64,5)	0,89
GLS, %	-14,9 ± 4,3	-14,4 ± 3,1	-14,3 ± 4,8	0,85
<i>VEGFD rs4830939</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	C/C (N = 43)	C/T (N = 6)	T/T (N = 10)	0,021
	54,1 (43,4; 64,4)	44,8 (41,1; 45,8)	62,1 (56,1; 83,2)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,1 (15,2; 31,5)	15,2 (13; 18,4)	27,2 (22,3; 46,7)	0,06
ФВ ЛЖ, %	57 ± 11,1	63,4 ± 6,6	54,5 ± 11,2	0,23
GLS, %	-14,9 ± 4,2	-16,21 ± 2,9	-13,60 ± 4,3	0,41
<i>VGEFD rs2175887</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	G/G (N = 25)	T/G (N = 9)	T/T (N = 24)	0,12
	56,9 (42,8; 77)	46,3 (43,5; 51,1)	58,9 (49,6; 68,2)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	23,6 (15; 40,8)	16,9 (15; 21,7)	24,7 (15,7; 32,5)	0,2
ФВ ЛЖ, %	56,4 ± 11,3	62,2 ± 7,4	55,9 ± 11,2	0,31
GLS, %	-14,3 ± 3,9	-17 ± 2,9	-14,3 ± 4,4	0,17
<i>VGEFD rs6632528</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	T/T (N = 39)	T/C (N = 10)	C/C (N = 11)	<0,001
	61,4 ± 20,2	46,1 ± 5,1	57 ± 17,3	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	25,2 (16,8; 41,4)	16,3 (14,4; 19,8)	26 (14,6; 34,5)	0,09
ФВ ЛЖ, %	55,8 ± 11,8	63,2 ± 5,7	57 ± 9,8	0,027
GLS, %	-14,3 ± 4,4	-17,5 ± 2,4	-14,4 ± 3,2	0,015
<i>LTA A252G</i> КДИ ЛЖ, мл/м ²	A/A (N = 37)	A/G (N = 18)	G/G (N = 4)	0,44
	58,7 (45,9; 73,9)	49,3 (43,1; 60)	65,7 (45,6; 86,2)	
КСИ ЛЖ, мл/м ²	22,5 (15; 31,5)	20,8 (15,2; 29,4)	32,6 (16,8; 48,4)	0,69
ФВ ЛЖ, %	58,3 ± 11,2	55,8 ± 10,3	53,6 ± 10,8	0,56
GLS, %	-15 ± 4,3	-15,1 ± 3,8	-12 ± 4,1	0,37

В нашем исследовании ассоциации между частотами встречаемости SNP *VEGFD* и риском развития неблагоприятного ремоделирования не установлено. Тем не менее выявлена взаимосвязь носительства генотипа TT *VEGFD* rs4830939 с большей степенью дилатации ЛЖ через 12 месяцев после ИМпСТ.

В исследовании Li J., et al. (2023) на пожилых пациентах с ССЗ выявлена тесная положительная корреляция между плазменными уровнями VEGF-D и NT-proBNP. В группе больных с ИМ уровни VEGF-D, NT-proBNP в плазме были существенно выше, чем в группе стабильной ИБС. При этом, как и в случае с NT-proBNP, значение VEGF-D имело значимую корреляцию с эхокардиографическими параметрами, включая объем левого предсердия, конечно-диастолический размер и ФВ ЛЖ [224]. При этом связи VEGF-C с уровнем NT-pro-BNP и объемными показателями ЛЖ и ФВ ЛЖ не было.

IL-10 – широко изученный цитокин с противовоспалительной активностью. Ген *IL10* локализован в хромосомном сегменте 1q31-32. Полиморфизм rs1800872 относится к наиболее изученным полиморфным вариантам *IL10*. Сообщается о его связи с риском развития ИБС, ИМ, а также в единичных работах описана связь генотипа СС с повышенной концентрацией белка в сыворотке [121]. У носителей генотипа А/С rs3024492 большая дилатация ЛЖ и худшая сократительная функция ЛЖ в первые сутки ИМ несколько противоречит функциональным свойствам данного гена. С другой стороны, полученную закономерность косвенно можно интерпретировать как защитную реакцию в ответ на высокую степень повреждения миокарда и воспаление. Напротив, в случае носительства минорного аллеля Т эхокардиографическая картина отличалась более сохранной сократительной функцией ЛЖ, при этом из 9 носителей генотипа Т/Т в течение одного года вторичная конечная точка в виде повторного ИМ достигнута только у одного пациента. Ранее исследований по выявлению связи интронного полиморфизма rs3024492 с ССЗ не проводилось.

Большинство исследований по частотам распределения полиморфных вариантов *FGF2*, как и у большинства ангиогенных факторов роста, посвящены неопластическим заболеваниям. Ген *FGF2* находится в локусе 4q25-q27.

Исследований по выявлению взаимосвязи полиморфных вариантов генов с постинфарктным ремоделированием ЛЖ не найдено. В нашем исследовании выявлена зависимость сывороточного уровня FGF-2 на 6-й месяц после ИМ от генотипов rs13122694 в гене *FGF2*, генотипа T/Trs13122694 с уровнем FGF-2 в крови на 6-й месяц ИМ. Более высокие концентрации FGF-2 и более высокие показатели сократительной функции ЛЖ в первые сутки ИМ могут свидетельствовать о протективном действии генотипа T/T.

TRAIL – лиганд, индуцирующий апоптоз. По последним данным, на мышинной модели также показано его как прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, так и опосредованное – через активацию рекрутирования лейкоцитов, миграции макрофагов, экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда и усилении интенсивности асептического воспаления в инфарктированном участке миокарда. Ранее проведенные работы продемонстрировали связь данного маркера с СН и частотой неблагоприятных исходов после ИМ [84, 225]. В нашем исследовании у пациентов с ремоделированием ЛЖ были обнаружены высокие концентрации TRAIL. Связи с уровнями белков и эхокардиографических параметров в зависимости от распределения генотипов не найдено. Ранее связь полиморфизма TRAIL с ССЗ не исследовалась. В основном работы посвящены изучению связи полиморфных вариантов TRAIL с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило комплексно оценить клинико-функциональные, молекулярные и генетические механизмы формирования позднего постинфарктного ремоделирования сердца у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) в условиях современного реперфузионного лечения. Полученные результаты отражают новые закономерности течения заболевания и углубляют представления о патогенетических основах процессов воспаления и репарации миокарда.

За последние десятилетия существенно изменился клинический портрет больного с ИМпST: увеличился средний возраст пациентов, возросла частота сочетанных хронических заболеваний и доля женщин. Современные подходы к лечению инфаркта миокарда, основанные на ранней реперфузии и рациональной медикаментозной терапии, способствовали снижению частоты острого ремоделирования и числа осложнений раннего постинфарктного периода. Тем не менее, позднее патологическое ремоделирование сердца остаётся ключевым звеном в формировании хронической сердечной недостаточности и определяет долгосрочный прогноз пациентов.

Результаты исследования показали, что использование методики 2D speckle tracking эхокардиографии позволяет выявлять ранние нарушения биомеханики миокарда уже в первые сутки заболевания. У пациентов с последующим развитием патологического ремоделирования наблюдаются значимые изменения параметров глобальной и регионарной деформации левого желудочка при отсутствии выраженной дилатации и увеличения объёмов. Это свидетельствует о высоком прогностическом потенциале метода для ранней идентификации больных группы риска.

Комплексный анализ лабораторных показателей выявил роль субклинического воспаления в формировании позднего патологического ремоделирования. Установлено, что у таких пациентов в остром периоде инфаркта миокарда характерны высокие концентрации провоспалительных

цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, TRAIL) и низкие уровни хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO). Наиболее выраженная взаимосвязь выявлена для эотаксина/CCL11: снижение его концентрации ниже 91 пг/мл на 7-е сутки инфаркта миокарда с высокой точностью ассоциировано с развитием позднего патологического ремоделирования сердца. Данный показатель может рассматриваться как доступный и надёжный биомаркер раннего прогнозирования неблагоприятного исхода.

Важным направлением исследования стало изучение вклада генетических факторов в развитие постинфарктного ремоделирования. Установлены ассоциации полиморфных вариантов rs3024492, rs3024490 гена IL10, rs13122694 гена FGF2, rs6632528 и rs4830939 гена VEGFD с параметрами сократительной функции и степенью дилатации левого желудочка в раннем и отдалённом постинфарктных периодах. Носительство редкого аллеля T rs4830939 VEGFD сопровождается большей дилатацией ЛЖ и неблагоприятным типом ремоделирования, тогда как редкие аллели T rs3024492 IL10 и rs13122694 FGF2 связаны с повышением экспрессии соответствующих генов и уровнями IL-10 и FGF-2, отражая компенсаторные противовоспалительные и ангиогенные механизмы восстановления.

Показано, что полиморфные варианты rs1800629 TNF, rs5353 SELE и rs6632528 VEGFD влияют как на риск развития ИМпСТ, так и на характер постинфарктного ремоделирования. Генотипы GG rs1800629 TNF, CC rs5353 SELE и CT rs4830939 VEGFD ассоциированы с повышенным риском развития инфаркта миокарда, тогда как гомозиготные генотипы GG rs1800629 TNF и CC rs5353 SELE связаны с благоприятным типом ремоделирования сердца. Эти данные демонстрируют амбивалентную роль отдельных генетических вариантов, эффект которых определяется контекстом воспалительного ответа и степенью активации репаративных процессов.

На основании совокупного анализа клинических, эхокардиографических, биохимических и генетических данных сформирована интегративная прогностическая модель, позволяющая на раннем этапе выделять пациентов с

высоким риском позднего патологического ремоделирования сердца после ИМпСТ. Использование такой модели открывает перспективы персонализированного ведения больных, направленного на предупреждение прогрессирования сердечной недостаточности.

Полученные результаты имеют значимую научную и практическую ценность. Они дополняют современные представления о патогенезе постинфарктного ремоделирования сердца, демонстрируя взаимодействие воспалительных, генетических и функциональных факторов. Практическая реализация выводов исследования создаёт предпосылки для внедрения комбинированного подхода к прогнозированию исходов ИМпСТ, основанного на ранней эхокардиографической оценке, определении уровня CCL11 и молекулярно-генетическом тестировании.

Методологической основой исследовательской работы стали как зарубежные, так и отечественные работы, в том числе накопленные на протяжении десятков лет результаты работ в области ремоделирования ЛЖ после ИМпСТ коллектива НИИ Кардиологии Томского НИМЦ. Дизайн исследования включал анализ клинико-anamnestических данных пациентов с первичным ИМпСТ, данные биомеханики сердца и изучение комплекса биомаркеров воспаления, а также проведение молекулярно-генетического профилирования генов цитокинов.

Особенностью работы является использование высокопроизводительных методов лабораторной диагностики, с помощью которых выполнен мультиплексный анализ цитокинового статуса в разные временные точки. Выявлены межгрупповые различия в уровне таких общеизвестных цитокинов, как IL-1 β , IL-1 α , IL-6, TNF- α и наименее изученных GM-CSF, TRAIL. Впервые у пациентов с патологическим ремоделированием ЛЖ показана изменение во времени уровней хемокинов CCL11, CCL22, GRO.

В диссертационной работе показана ассоциация изученных SNP в генах IL10 и FGF-2 с уровнем соответствующих белковых продуктов этих генов в циркулирующей крови.

Для подтверждения полученных результатов в различных популяциях и понимания взаимодействия генов и окружающей среды, влияющего на риск ИМ, необходимы крупномасштабные эпидемиологические исследования. Кроме того, изучение потенциала полиморфизмов генов цитокинов в качестве биомаркеров для стратификации риска может существенно повлиять на своевременную диагностику неблагоприятного течения постинфарктного периода, что приведет к персонализированной профилактике осложнений ИМ.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить новые прогностические маркеры и определить ключевые механизмы позднего патологического ремоделирования сердца, что имеет существенное значение для развития персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных, перенёсших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время клинический портрет пациента ИМпСТ старше в среднем на 5 лет, с высоким индексом коморбидности и большей долей лиц женского пола, чем 20 лет назад. В условиях современных стратегий лечения ИМ раннее неблагоприятное ремоделирование ЛЖ развивается реже и отличается меньшей дилатацией ЛЖ, а ранний постинфарктный период протекает с меньшим количеством осложнений (острой аневризмы ЛЖ, постинфарктной стенокардии ($p < 0,001$) и синдрома Дресслера ($p = 0,052$)).

2. Методика 2D speckle tracking эхокардиографии позволяет с первых суток ИМпСТ дифференцировать нарушения биомеханики сердца у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием, у которых значимого изменения геометрии и объемов ЛЖ в ранние сроки ИМ нет.

3. Высокопроизводительные лабораторные технологии позволяют оценить в одном образце сыворотки крови комплекс разных биомаркеров субклинического воспаления и их динамику во времени в течение продолжительного периода наблюдения. При позднем патологическом ремоделировании сердца с первых суток ИМ, наряду с высокими сывороточными провоспалительными цитокинами IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF и TRAIL, характерны низкие концентрации хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO).

4. Значение эотаксина/CCL11 ниже 91 пг/мл на 7-е сутки острого инфаркта миокарда ассоциировано с развитием позднего патологического ремоделирования сердца (AUC = 0,94; $p < 0,001$).

5. Носительство редкого аллеля T rs3024492 *IL10* и rs13122694 *FGF2* связано с более высокой экспрессией гена. Гомозиготное носительство минорного аллеля T rs13122694 *FGF2* связано с высоким уровнем FGF-2 на 6-й месяц ИМ. Гетерозиготное носительство минорного аллеля T rs3024492 *IL10* на 7-е сутки ИМ и через 6 месяцев ИМ ассоциировано с высоким уровнем IL-10.

6. В раннем постинфарктном периоде выявлена зависимость объемных показателей и параметров сократительной функции ЛЖ (ФВ и GLS ЛЖ) от

распределения исследованных полиморфных вариантов rs3024492, rs3024490 *IL10*, rs13122694 *FGF2* и rs6632528, rs4830939 *VGEFD*. Однако как в раннем, так и в отдаленном постинфарктном периоде большая степень дилатации ЛЖ показана при носительстве редкого аллеля T rs4830939 *VGEFD*.

7. Показан вклад полиморфных вариантов rs1800629 *TNF*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD* в развитие ИМпСТ. Выявлена связь генотипа GG rs1800629 *TNF*, генотипа CC rs5353 *SELE* и CT rs4830939 *VGEFD* с увеличением риска ИМпСТ.

8. Показан вклад rs1800629 *TNF*, rs5353 *SELE* в формировании того или иного варианта позднего постинфарктного ремоделирования сердца. Гомозиготное носительство CC rs5353 *SELE* и GG rs1800629 *TNF* ассоциировано с благоприятным типом ремоделирования сердца, что показывает амбивалентные свойства гомозиготного генотипа CC полиморфного варианта rs5353 *SELE* и GG rs1800629 *TNF*, эффект которого, в зависимости от условий и степени воспаления, проявляется по-разному.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано у пациентов с первичным ИМпСТ в ранние сроки болезни использовать методику 2D speckle tracking эхокардиографии для более глубокой и точной визуализации дисфункции миокарда, а также прогнозирования позднего патологического ремоделирования сердца.

2. Рекомендовано определение концентрации CCL11 (эотаксина) на 7-е сутки ИМпСТ для прогнозирования развития позднего патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Сывороточное значение <91 пг/мл ассоциировано с развитием патологического ремоделирования ЛЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспартат-аминотрансфераза
АЛТ – аланин-аминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАБ – бета-адреноблокаторы
БМК – блокаторы кальциевых каналов
БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты
ДИ – доверительный интервал
ДА – диагональная артерия
ДНК – дезоксорибонуклеиновая кислота
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИММ – индекс массы миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИСКА – инфаркт-связанная артерия
ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости
КА – коронарные артерии
КАГ – коронароангиография
КДО – конечно-диастолический объем
КДИ – конечно-диастолический индекс
КСО – конечно-систолический объем
КСИ – конечно-систолический индекс
КБС – коронарная болезнь сердца
КДР – конечно-диастолический диаметр
КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОКС – острый коронарный синдром

ИМ – острый инфаркт миокарда

ОА – огибающая артерия

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ОКСпST– острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПКА – правая коронарная артерия

ПРЛЖ – патологическое ремоделирование левого желудочка

ПРС – патологическое ремоделирование сердца

РЛЖ – ремоделирование левого желудочка

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

УИ – ударный индекс

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛВП – холестерин липопротеины высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеины низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частоты сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

SNP – single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson G [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

2. Mensah G. A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond / G. A. Mensah, G. A. Roth, V. Fuster // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 20. – P. 2529–2532. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.

3. Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография» // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2024. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie> (дата обращения: 12.12.2024).

4. Prevalence and prognostic impact of left ventricular systolic dysfunction or pulmonary congestion after acute myocardial infarction / E. Hamilton, L. Desta, A. Lundberg [et al.] // ESC Heart Failure. – 2023. – Vol. 10, № 2. – P. 1347–1357. – DOI: 10.1002/ehf2.14301.

5. New Heart Failure After Myocardial Infarction (From the National Cardiovascular Data Registries [NCDR] Linked With All-Payer Claims) / K. F. Faridi, N. Bhalla, N. Atreja [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 151. – P. 70–77. – DOI:10.1016/j.amjcard.2021.04.019.

6. Heart Failure After ST-Elevation Myocardial Infarction: Beyond Left Ventricular Adverse Remodeling / M. G. Buono, C. M. Garmendia, I. M. Seropian [et al.] // Current Problems in Cardiology. – 2023. – Vol. 48, № 8. – P. 1–18. – DOI: 10.1016/j.cpcardi.2022.101215.

7. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 / N. L. Bragazzi, W. Z. Zhong, J. Shu [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2020. – Vol. 28, № 15. – P. 1682–1690. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147.

8. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions / M. G. Crespo-Leiro, S. D. Anker, A. P. Maggioni [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 613–625. – DOI: 10.1002/ejhf.566.

9. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction / A. Ahmad, M. T. Corban, T. Toya [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 1–8. – DOI: 10.1002/ejhf.772.

10. Savarese, G. Global Public Health Burden of Heart Failure / G. Savarese, L. H. Lund // *Cardiac Failure Review*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 7–11. – DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.

11. 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. – Т.61, № 4. – С. 4–14. – DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.

12. Результаты промежуточного проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т.28, № 10. – С. 93–10. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593.

13. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) registry: rationale, design, methods and description of baseline characteristics / S. I. Bangdiwala, D. H. Weiner, M. G. Bourassa [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1992. – Vol. 70. – P. 347–353. – DOI: 10.1016/0002-9149(92)90617-8.

14. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction / N. Girerd, J. Cleland, S. D. Anker[et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1–12. – DOI: 10.1038/s41598-022-12385-0.

15. Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The Capricorn randomised trial // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 357, № 9266. – P. 1385–1390. – DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04560-8.

16. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction/ I. Kologrivova, M. Shtatolkina, T. Suslova, V. Ryabov // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 664457. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.

17. Heusch, G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. 773–789. – DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.

18. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches / C. D. Sánchez-Hernández, L. A. Torres-Alarcón, A. González-Cortés, A. N. Peón // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – P. 1–13. – DOI: 10.1155/2020/8405370.

19. Huang, S. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges / S. Huang, N. G. Frangogiannis // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – Vol. 175, № 9. – P. 1377–1400. – DOI: 10.1111/bph.14155.

20. The spectrum of post-myocardial infarction care: From acute ischemia to heart failure / K. H. Akhtar, M. S. Khan, S. J. Baron [et al.] // *Progress in Cardiovascular Disease*. – 2024. – Vol. 82. – P. 15–25. – DOI: 10.1016/j.pcad.2024.01.017.

21. Zhang, Y. The Role of Immune Cells in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction / Y. Zhang, W. Wen, H. Liu // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 76, № 4. – P. 407–413. – DOI: 10.1097/FJC.0000000000000876.

22. Imaging inflammation after myocardial infarction: implications for prognosis and therapeutic guidance / J. Iking, J. Klose, M. Staniszevska [et al.] // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2020. – Vol. 64, № 1. – P. 35–50. – DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03232-X.

23. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications / K. Yalta, M. Yilmaz, T. Yalta [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–26. – DOI: 10.1177/1074248419869618.

24. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease / K. Khazim, E. E. Azulay, B. Kristal, I. Cohen // *Immunological Reviews*. – 2018. – Vol. 281, № 1. – P. 40–56. – DOI: 10.1111/imr.12620.

25. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist / S. Verma, P. W. Fedak, R. D. Weisel [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 20. – P. 2332–2336. – DOI: 10.1161/01.cir.0000016602.96363.36.

26. Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury in emergency medicine / H. Naito, T. Nojima, N. Fujisaki [et al.] // *Acute Medicine & Surgery*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 1–9. – DOI: 10.1002/ams2.501.

27. Hausenloy, D. J. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / D. J. Hausenloy, D. M. Yellon // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123, № 1. – P. 92–100. – DOI: 10.1172/JCI62874.

28. A 35-Year Perspective (1975 to 2009) into the Long-Term Prognosis and Hospital Management of Patients Discharged from the Hospital After a First Acute Myocardial Infarction / H. Y. Chen, J. M. Gore, K. L. Lapane [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 116, № 1. – P. 24–29. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.035.

29. Ito, H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2009. – Vol. 3, № 9. – P. 499–506. – DOI: 10.1038/ncpcardio0632.

30. Микроваскулярные повреждения и внутримиокардиальные кровоизлияния при ишемии/реперфузии сердца. Анализ клинических и экспериментальных данных / К. В. Завадовский, В. В. Рябов, Е. В. Вышлов [и др.] // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2025. – Т. 24, № 2(94). – С. 20–26. – DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-20-26.

31. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. 1–458. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.

32. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study / S. Störk, H. W. Hense, C. Zentgraf [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10, № 12. – P. 1236–1245. – DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.09.008.

33. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis / A. P. Maggioni, A. Maseri, C. Fresco [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 329, № 20. – P. 1442–1448. – DOI: 10.1056/NEJM199311113292002.

34. Aging-related defects are associated with adverse cardiac remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction / M. Bujak, H. J. Kweon, K. Chatila [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 1384–1392. – DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.011.

35. Sex differences in heart failure / C. S. P. Lam, C. Arnott, A. L. Beale [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 47. – P. 3859–3868. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz835.

36. Kannel, W. B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / W. B. Kannel, M. Hjortland, W. P. Castelli // *American Journal of Cardiology*. – 1974. – Vol. 34, № 1. – P. 29–34. – DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.

37. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis / A. Ambikairajah, E. Walsh, H. Tabatabaei-Jafari, N. Cherbuin // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 221, № 5. – P. 393–409.e50. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.023.

38. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese, A. N.

Neskovic, G. Parodi [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 18. – P. 2351–2357. – DOI: 10.1161/01.cir.0000036014.90197.fa.

39. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure / G. Heusch, P. Libby, B. Gersh [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9932. – P. 1933–1943. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.

40. Pathological and physiological hypertrophies are regulated by distinct gene programs / V. Beisvag, O. J. Kemi, I. Arbo [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 690–697. – DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833158a2.

41. Kehat, I. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation / I. Kehat, J. D. Molkentin // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 25. – P. 2727–2735. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.942268.

42. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients / T. A. Treibel, B. López, A. González [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 8. – P. 699–709. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx353.

43. Frangogiannis, N. G. Extracellular Matrix in Ischemic Heart Disease, Part 4/4: JACC Focus Seminar / N. G. Frangogiannis, J. C. Kovacic // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 17. – P. 2219–2235. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.020.

44. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart / E. R. Porrello, A. I. Mahmoud, E. Simpson [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 331, № 6020. – P. 1078–1080. – DOI: 10.1126/science.1200708.

45. Apical Resection Prolongs the Cell Cycle Activity and Promotes Myocardial Regeneration After Left Ventricular Injury in Neonatal Pig / M. Zhao, E. Zhang, Y. Wei [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 9. – P. 913–916. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044619.

46. Basic and Translational Research in Cardiac Repair and Regeneration: JACC State-of-the-Art Review / J. Zhang, R. Bolli, D. J. Garry [et al.] // *Journal of the*

American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78, № 21. – P. 2092–2105. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.019.

47. Swirski, F. K. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease / F. K. Swirski, M. Nahrendorf // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 733–744. – DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8.

48. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) Scientific Statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC / S. Frantz, I. Falcao-Pires, J. Balligand [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 445–459. – DOI: 10.1002/ejhf.1138.

49. Expansion of CD10 neg neutrophils and CD14+HLA-DRneg/low monocytes driving proinflammatory responses in patients with acute myocardial infarction / D. Fraccarollo, J. Neuser, J. Möller [et al.] // *eLife*. – 2021. – Vol. 10. – P. 1–31. – DOI: 10.7554/eLife.66808.

50. Macrophage mineralocorticoid receptor is a pleiotropic modulator of myocardial infarct healing / D. Fraccarollo, S. Thomas, C. J. Scholz [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 1. – P. 102–111. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12162.

51. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses / M. Rieckmann, M. Delgobo, C. Gaal [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129, № 11. – P. 4922–4936. – DOI: 10.1172/JCI123859.

52. Вышлов, Е. В. Коронарная реперфузия при остром инфаркте миокарда / Е. В. Вышлов, В. В. Рябов – Томск : Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 2019. – 196 с. – ISBN 978-5-6040497-6-1.

53. Biomechanical properties of acellular scar ECM during the acute to chronic stages of myocardial infarction / B. L. Brazile, J. R. Butler, S. S. Patnaik [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2021. – Vol. 116. – P. 1–11. – DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.104342.

54. Reducing cardiac injury during ST-elevation myocardial infarction: A reasoned approach to a multitarget therapeutic strategy / A. Bellis, G. D. Gioia, C.

Mauro [et al.]. // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. 2968. – DOI: 10.3390/jcm10132968.

55. Kumar, A. The Canadian Cardiovascular Society classification of acute atherothrombotic myocardial infarction provides a novel staging scheme based on tissue injury severity / A. Kumar, K. Vora, D. L. Bhatt, R. Dharmakumar // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 12. – P. 976–979. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad821.

56. The infarcted myocardium solicits GM-CSF for the detrimental oversupply of inflammatory leukocytes / A. Anzai, J. L. Choi, S. He [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2017. – Vol. 214, № 11. – P. 3293–3310. – DOI: 10.1084/jem.20170689.

57. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire REVE study group) / C. Savoye, O. Equine, O. Tricot [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 98, № 9. – P. 1144–1149. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.011.

58. Left ventricular post-infarct remodeling: Implications for systolic function improvement and outcomes in the modern era / P. Bijl, R. Abou, L. Goedemans [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 131–140. – DOI: 10.1016/j.jchf.2019.08.014.

59. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era / M. A. Daubert, J. D. White, H. R. Al-Khalidi [et al.] // American Heart Journal. – 2020. – Vol. 223. – P. 87–97. – DOI: 10.1016/j.ahj.2020.02.017.

60. Prediction of adverse post-infarction left ventricular remodeling using a multivariate regression model / V. Oleynikov, L. Salyamova, O. Kvasova, N. Burko // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12 (3). – P. 1–11. – DOI: 10.3390/diagnostics12030770.

61. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике / В. В. Рябов, А. Э. Гомбожапова, Ю. В. Роговская [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8S. – С. 15–23. – DOI: 10.18087/cardio.2668.

62. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction / I. M. Seropian, S. Toldo, B. W. Tassel,

A. Abbate // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 16. – P. 1593–1603. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.014.

63. Azevedo, P. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment / P. Azevedo, B. Poletago, M. F. Minicucci // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 62–69. – DOI: 10.5935/abc.20160005.

64. Understanding the role of echocardiography in remodeling after myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction / R. Tomoaia, R. S. Beyer, G. Simu [et al.] // Medical Ultrasonography. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 69–76. – DOI: 10.11152/mu-1768.

65. Bhatt A. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction / A. Bhatt, A.P. Ambrosy, E.J. Velazquez // Current Cardiology Reports. – 2017. – Vol. 19, № 71. – P. 1–10. – DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4.

66. Chen, D. Immune cell in repair of the infarcted myocardium / D. Chen, N. G. Frangogiannis // Microcirculation. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 1–10. – DOI: 10.1111/micc.12305.

67. Frangogiannis, N. G. Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response // Current Opinion in Physiology. – 2018. – Vol. 1. – P. 7–13. – DOI: 10.1016/j.cophys.2017.09.001.

68. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities / S. Ong, S. Hernández-Reséndiz, E. Crisóstomo-García [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. – 2018. – Vol. 186. – P. 73–87. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.

69. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem cells as potential immunomodulators / W. Yan, E. Abu-El-Rub, S. Saravanan [et al.] // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2019. – Vol. 317, № 2. – P. 213–225. – DOI: 10.1152/ajpheart.00065.2019.

70. Ассоциированность комбинированных генотипов полиморфных участков генов цитокинов, факторов роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием инфаркта миокарда у мужчин / В. И. Коненков, В.

Ф. Шевченко, В. Н. Прокофьев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 10, № 114. – С. 34–39. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-34-39.

71. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case-control study / Q. Chen, W. Wang, Z. Huang [et al.] // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 249–258. – DOI: 10.14744/anatoljcardiol.2018.35002.

72. Frangogiannis, N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 255–265. – DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28.

73. Thomas, T. P. The dynamic interplay between cardiac inflammation and fibrosis / T. P. Thomas, L. A. Grisanti // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–20. – DOI: 10.3389/fphys.2020.529075.

74. Galeone, A. Tumor necrosis factor family members and myocardial ischemia-reperfusion injury: state of the art and therapeutic implications / A. Galeone, M. Grano, G. Brunetti // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 4606. – DOI: 10.3390/ijms24054606.

75. Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction / P. Secchiero, F. Corallini, C. Ceconi [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 1–6. – DOI: 10.1371/journal.pone.0004442.

76. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients / P. Osmancik, E. Teringova, P. Tousek [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 1–8. – DOI: 10.1371/journal.pone.0053860.

77. Predicting outcome in acute myocardial infarction: an analysis investigating 175 circulating biomarkers / K. M. Eggers, L. Lindhagen, T. Baron [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 806–812. – DOI: 10.1093/ehjacc/zuaa014.

78. Grisanti, L. A. TRAIL and its receptors in cardiac diseases // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1–14. – DOI: 10.3389/fphys.2023.1256852.

79. Blocking the TRAIL-DR5 pathway reduces cardiac ischemia-reperfusion injury by decreasing neutrophil infiltration and neutrophil extracellular traps formation /

X. Wang, R. Xie, D. Zhao [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2024. – Vol. 38, № 3. – P. 1–17. – DOI: 10.1007/s10557-024-07591-z.

80. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis / Y. Michowitz, E. Goldstein, A. Roth [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 7. – P. 1018–1024. – DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.065.

81. The prognostic, diagnostic, and therapeutic potential of TRAIL signaling in cardiovascular diseases / E. Kelland, M. S. Patil, S. Patel [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 7. – P. 1–17. – DOI: 10.3390/ijms24076725.

82. Relationship between TRAIL and left ventricular ejection fraction in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / E. Teringova, M. Kozel J. Knot [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–8. – DOI: 10.1155/2018/3709084.

83. TNF-related apoptosis-inducing ligand and its decoy receptor osteoprotegerin in nonischemic dilated cardiomyopathy / M. Schoppet, V. Ruppert, L. C. Hofbauer [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2005. – Vol. 338, № 4. – P. 1745–1750. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.136.

84. TRAIL and cardiovascular disease - a risk factor or risk marker: a systematic review / K. Kakareko, A. Rydzewska-Rosołowska, [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1-17. – DOI: 10.3390/jcm10061252.

85. Blocking the death checkpoint protein TRAIL improves cardiac function after myocardial infarction in monkeys, pigs, and rats / Y. Wang, H. Zhang, Z. Wang [et al.] // Science Translational Medicine. – 2020. – Vol. 12, № 540. – P. 1–27. – DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw3172.

86. Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart / T. Zhao, W. Zhao, Y. Chen [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 167, № 6. – P. 2638–2645. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.127.

87. Lymphangiogenesis in myocardial remodelling after infarction / Y. Ishikawa, Y. Akishima-Fukasawa, K. Ito [et al.] // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 51. – P. 345–353. – DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02785.x.

88. Hyperplasia, de novo lymphangiogenesis, and lymphatic regression in mice with tissue-specific, inducible overexpression of murine VEGF-D / G. M. Lammoglia, C. E. Van Zandt, D. Galvan [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 311, № 2. – P. 384–394. – DOI: 10.1152/ajpheart.00208.2016.

89. The cardiac lymphatic system stimulates resolution of inflammation following myocardial infarction / J. M. Vieira, S. Norman, C. V. Campo [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128, № 8. – P. 3402–3412. – DOI: 10.1172/JCI97192.

90. Becher, B. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation / B. Becher, S. Tugues, M. Greter // *Immunity*. – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 963–973. – DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.026.

91. Antibody to granulocyte macrophage colony-stimulating factor reduces the number of activated tissue macrophages and improves left ventricular function after myocardial infarction in a rat coronary artery ligation model / R. S. Kellar, J. J. Lancaster, H. M. Thai [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 568–574. – DOI: 10.1097/FJC.0b013e318213258b.

92. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / P. Cremer, A. Abbate, K. Hudock [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2021. – Vol. 3, № 6. – P. 410–418. – DOI: 10.1016/S26659913(21)00070-9.

93. Plasma profiles of circulating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and soluble cellular adhesion molecules in acute myocardial infarction. Contribution to post-infarction left ventricular dysfunction / J. T. Parissis, S. Adamopoulos, K. Venetsanou [et al.] // *European Cytokine Network*. – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 139–144.

94. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inducer on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / Y. Maekawa, T. Anzai, T. Yoshikawa, T. Yoshikawa [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44, № 7. – P. 1510–1520. – DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.083.

95. Dose-dependent impairment of collagen deposition by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human experimental wounds / L. N. Jorgensen, M. S. Agren, S. M. Madsen [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2002. – Vol. 236. – P. 684–692. – DOI: 10.1097/00000658-200211000-00020.

96. Systemic chemokine levels, coronary heart disease, and ischemic stroke events: the PRIME study / F. Canouï-Poitrine, G. Luc, Z. Mallat [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77, № 12. – P. 1165–1173. – DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822dc7c8.

97. Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation / K. J. Haley, C. M. Lilly, J. H. Yang [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 18. – P. 2185–2189. – DOI: 10.1161/01.cir.102.18.2185.

98. CL11 (Eotaxin) induces CCR3-dependent smooth muscle cell migration / R. B. Kodali, W. J. Kim, I. I. Galaria [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24, № 7. – P. 1211–1216. – DOI: 10.1161/01.ATV.0000131654.90788.f5.

99. Macrophages and cardiac fibroblasts are the main producers of eotaxins and regulate eosinophil trafficking to the heart / N. L. Diny, X. Hou, J. G. Barin [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2016. – Vol. 46, № 12. – P. 2749–2760. – DOI: 10.1002/eji.201646557.

100. Cardiogenic shock elicits acute inflammation, delayed eosinophilia, and depletion of immune cells in most severe cases / J. Cuinet, A. Garbagnati, M. Rusca [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1–9. – DOI: 10.1038/s41598-020-64702-0.

101. Combination of eosinophil percentage and high-sensitivity C-reactive protein predicts in-hospital major adverse cardiac events in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention / L. Ye, H.

M. Bai, D. Jiang [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2020. – Vol. 34, 9. – P. 1–8. – DOI: 10.1002/jcla.23367.

102. Eosinophil Deficiency Promotes Aberrant Repair and Adverse Remodeling Following Acute Myocardial Infarction / I. S. Toor, D. Rückerl, I. Mair [et al.] // Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 665–681. – DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.05.005.

103. Eosinophils improve cardiac function after myocardial infarction / J. Liu, C. Yang, T. Liu, Z. Deng [et al.] // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1038/s41467-020-19297-5.

104. Pivotal role of the CC chemokine, macrophage-derived chemokine, in the innate immune response / A. Matsukawa, C. M. Hogaboam, N. W. Lukacs [et al.] // Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 164, № 10. – P. 5362–5368. – DOI: 10.4049/jimmunol.164.10.5362.

105. Macrophage-derived chemokine induces human eosinophil chemotaxis in a CC chemokine receptor 3- and CC chemokine receptor 4-independent manner / B. S. Bochner, C. A. Bickel, M. L. Taylor [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1999. – Vol. 103, № 3. – P. 527–532. – DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70481-1.

106. Constitutive expression of CCL22 is mediated by T cell-derived GM-CSF / I. Piseddu, N. Rohrlé, M. M. L. Knott [et al.] // The Journal of Immunology. – 2020. – Vol. 205, № 8. – P. 2056–2065. – DOI: 10.4049/jimmunol.2000004.

107. Weil, B. R. Selectins and Immune Cells in Acute Myocardial Infarction and Post-infarction Ventricular Remodeling: Pathophysiology and Novel Treatments / B. R. Weil, S. Neelamegham // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–15. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.00300.

108. Sialyl Lewis^X glycomimetics bearing an extended anionic chain targeting E- and P-selectin binding sites / A. Belouin, R. D. Simard, M. Joyal [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2024. – Vol. 59. – P. 1–18. – DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117553.

109. Christia, P. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction / P. Christia, N.G. Frangogiannis // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 43, № 9. – P. 986–995. – DOI: 10.1111/eci.12118.

110. Selectin-targeting glycosaminoglycan-peptide conjugate limits neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury / T. Dehghani, P. N. Thai, H. Sodhi [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118, № 1. – P. 267–281. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa312.

111. Neutrophils aid cellular therapeutics by enhancing glycoengineered stem cell recruitment and retention at sites of inflammation / A. Momeni, L. Eagler, C. Y. Lo [et al.] // *Biomaterials*. – 2021. – Vol. 276. – P. 1–12. – DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121048.

112. Vascular endothelial growth factor-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease / P. Davidsson, S. Eketjall, N. Eriksson [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 119, № 7. – P. 1596–1605. – DOI: 10.1093/cvr/cvad039.

113. Adenoviral VEGF-D Δ N Δ C gene therapy for myocardial ischemia / J. Pajula, J. Lahtenvuo, M. Lahtenvuo [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1–12. – DOI: 10.3389/fbioe.2022.999226.

114. Relationships of growth factors, proinflammatory cytokines, and anti-inflammatory cytokines with long-term clinical results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in STEMI / V. Ryabov, M. Kirgizova, T. Suslova [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. 1–19. – DOI: 10.1371/journal.pone.0176900.

115. Genetic polymorphism of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly / F. Olivieri, R. Antonicelli, M. Cardelli [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2008. – Vol. 127, № 6. – P. 552–559. – DOI: 10.1016/j.mad.2006.01.013.

116. Effect of G (-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients / M. Buraczynska, R. Zukowski, D. Drop [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 79. – P. 7–11. – DOI: 10.1016/j.cyto.2015.12.004.

117. Common polymorphisms in the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis / Y. Jin, Q. Wang, G. Wang [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 330–340. – DOI: 10.1089/gtmb.2013.0404.

118. Zhou, J. Association between the -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis / J. Zhou, J. Feng, X. Li // Genetics and Molecular Research. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 1–8. DOI: 10.4238/gmr.15038358.

119. Wu, J. W. Hypoxia-inducible factor 2-alpha-dependent induction of IL-6 protects the heart from ischemia/reperfusion injury / H. Hu, D. Li, L. K. Ma // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 3443–3458. – DOI: 10.18632/aging.202276.

120. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease patients / A. Mishra, A. Srivastava, T. Mittal [et al.] // Cytokines. – 2013. – Vol. 61. – P. 856–861. – DOI: 10.1016/j.cyto.2012.12.020.

121. Biswas, S. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction / S. Biswas, P.K. Ghoshal, N. Mandal // Gene. – 2014. – Vol. 544. – P. 145–151. – DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.065.

122. The Interleukin 6 Protein Level as well as a Genetic Variants, (rs1800795, rs1800797) Are Associated with Adverse Cardiovascular Outcomes within 10-Years Follow-Up / S. Schulz, S. Rehm, A. Schlitt [et al.] // Cells. – 2023. – Vol. 12, № 23. – P. 2722. – DOI: 10.3390/cells12232722.

123. Genetic and environmental influences on the plasma interleukin-6 concentration in patients with a recent myocardial infarction: a case-control study / M. Bennermo, M. Nordin, P. Lundman, et al // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 1–12. – DOI: 10.1089/jir.2010.0036.

124. The interleukin-6 -174G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients / R.

Antonicelli, F. Olivieri, M. Bonafe [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 103. – P. 266–273. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.08.064.

125. Is there a correlation between -174(G/C) polymorphism of IL-6 gene and the incidence of acute myocardial infarction? / I. M. Hashad, H. Nosseir, G. M. Shaban, [et al.] // Journal of Genetic Engineering and Biotechnology. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 1–9. – DOI: 10.1186/s43141-021-00243-x.

126. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review / M. Tian, Y. Yuan, J. Li [et al.] // Chronic Disease and Translational Medicine. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 18–26. – DOI: 10.1016/j.cdtm.2015.02.002.

127. Teringova, E. Apoptosis in ischemic heart disease / E. Teringova, P. Tousek // Journal of Translational Medicine. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–7. – DOI: 10.1186/s12967-017-1191-y.

128. Circulating tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-17A estimates increased major adverse cardiac event risk in acute myocardial infarction patients / J. Guo, Z. Hu, L. Ren [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2023. – Vol. 37, № 5. – P. 1–9. – DOI: 10.1002/jcla.24853.

129. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian / R. Kumari, S. Kumar, M. K. Ahmad [et al.] // Cytokine. – 2018. – Vol. 110. – P. 131–136. – DOI: 10.1016/j.cyto.2018.04.035.

130. Association of the TNF- α -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance and dyslipidemia in an obese Australian population / B. Dalziel, A. K. Gosby, R. M. Richman [et al.] // Obesity Research. – 2002. – Vol. 10. – P. 401–407. – DOI: 10.1038/oby.2002.55.

131. Association between the TNF- α rs1800629 polymorphism and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / X. P. Hua, J. Qian, C. B. Cao [et al.] // Genetics Molecular Research. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 1–10. – DOI: 10.4238/gmr.15037292.

132. Association of G308A and G238A polymorphisms of the TNF- α gene with risk of coronary heart disease: Systemic review and meta-analysis / K. Pulido-Gomez,

Y. Hernandez-Diaz, C. A. Tovilla-Zárate [et al.] // Arch Med Res. – 2016. – Vol. 47, № 7. – 557-572. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.11.006.

133. TNF- α polymorphism and coronary artery disease; association study in the Korean population / H. Cho, G. Yu, M. Lee [et al.] // Cytokine. – 2013. – Vol. 62. – P. 104–109 – DOI: 10.1016/j.cyto.2013.02.008.

134. Effect of TNF- α and IL-1 β genetics variants on the development of myocardial infarction in Turkish population / U. Zeybek, B. Toptas, Z. E. Karaali [et al.] // Molecular Biology Reports. – 2011. – Vol. 38. – P. 5453–5457. – DOI: 10.1007/s11033-011-0701-x.

135. Значение аллельного полиморфизма генов системы воспаления для прогноза больных с инфарктом миокарда/ Т. С. Сухинина, М. Р. Шахнович, Р. М. Барсова [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 3, №52. – С. 15–21.

136. Fang, Y. Association between IL-1 β +3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk. A meta-analysis / Y. Fang, H. Xie, Z. Lin // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 30. – P. e11645. – doi: 10.1097/MD.00000000000011645.

137. Association of interleukin 1 gene cluster and interleukin 1 receptor gene polymorphisms with ischemic heart failure / M. J. Mahmoudi, M. Taghvaei, S. Harsini [et al.] // Bratislava Lekarska Jurnal za Medicinu. – 2016. – Vol. 117, № 7. – P. 367–370. – DOI: 10.4149/blj_2016_072.

138. Polymorphism of the interleukin-1 β gene affects the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro / L. Lacoviello, D. Castelnovo, M. Gattone et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 222–227 – DOI: 10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.

139. Tall, R. Inflammasomes and atherosclerosis: a mixed picture / A. R. Tall, K. E. Bornfeldt // Circulation Research. – 2023. – Vol. 132, № 11. – P. 1505–1520. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321637.

140. Helicobacter pylori seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphism is significantly associated with ST-segment elevation myocardial

infarction / N. Tabata, D. Sueta, T. Akasaka [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. 1–13. – DOI: 10.1371/journal.pone.0166240.

141. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and vitro / B. Yang, H. Zhao, X. Bin [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 13806–13813. – DOI: 10.1161/01.ATV.0000150039.60906.02.

142. Single nucleotide polymorphisms in IL1B and the risk of acute coronary syndrome: A Danish case-cohort study / J. Stegger, E. Schmidt, A. Tjønneland [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 1–8. – DOI: 10.1371/journal.pone.0036829.

143. Ozaki, K. Genome-wide association study to identify SNPs conferring risk of myocardial infarction and their functional analyses / K. Ozaki, T. Tanaka // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2005. – Vol. 62, № 16. – P. 1804–1813. – DOI: 10.1007/s00018-005-5098-z.

144. Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction / J.C. Padovani, A. Pazin-Filho, M.V. Simões [et al.] // Thrombosis Research. – 2000. – Vol. 100, № 4. – P. 263–269. – DOI: 10.1016/S0049-3848(00)00315-7.

145. Association analysis between polymorphisms of the lymphotoxin-alpha gene and myocardial infarction in a Japanese population / Y. Iwanaga, K. Ono, S. Takagi [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 172, № 1. – P. 197–198. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.026.

146. Polymorphisms of the LTA gene may contribute to the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / N. Li, R. Liu, A. Zhai [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 1–13. – DOI: 10.1371/journal.pone.0092272.

147. Zhang, C. Association of the Polymorphism of TRAIL with the Risk and Severity of Lumbar Disc Degeneration in Chinese Han Population / C. Zhang, S. Liu, J. Wu // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 450–453. – DOI: 10.1089/gtmb.2015.0042.

148. Genetically Predicted Circulating Levels of Cytokines and the Risk of Cancer / J. Song, A. Li, Y. Qian [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 886144. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.886144.

149. E-selectin gene haplotypes are associated with the risk of myocardial infarction / J. Gorący, M. Kaczmarczyk, A. Ciechanowicz [et al.]. –// *Archives of Medical Science*. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 1223–1231. – DOI: 10.5114/aoms.2019.84413.

150. Kaur, N. Association of IL-8 -251A/T rs4073 and IL-10 rs1800872 -592C/A polymorphisms and coronary artery disease in North Indian Population / N. Kaur, J. Singh, S. Reddy // *Biochemical Genetics*. – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 126–146. – DOI: 10.1007/s10528-018-9880-7.

151. Association between the interleukin 10 – 1082G>A polymorphism and coronary heart disease risk in a Caucasian population: a meta-analysis / Y. Wang, J. Zheng, P. Liu [et al.] // *Immunogenetics*. – 2012. – Vol. 64, № 2. – P. 144–150. – DOI: 10.1111/j.1744-313X.2011.01072.x.

152. Association between seven common cytokine gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis / P. Yang, J. Liu, J. Xiao [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2020. – Vol. 181, № 4. – P. 301–310. – DOI: 10.1159/000504752.

153. Opposite effects of interleukin-10 common gene polymorphisms in cardiovascular disease and in successful ageing: genetic background of male centenarians is protective against coronary heart disease / D. Lio, G. Candore, A. Crivello [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2004. – Vol. 41, № 10. – P. 790–794. – DOI: 10.1136/jmg.2004.019885.

154. Роль переменных сайтов G-1082A и C-592A гена IL10 в развитии неблагоприятных исходов в течение одного года наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST/ С. А. Бернс, Е. А. Шмидт, О. А. Макеева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 10, № 150. – С. 17–22. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-17-22.

155. Effect of IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction / S. Wang, Y. X. Dai, L. Chen [et al.] // Genetic and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 12016–12021. – DOI: 10.4238/2015.October.5.14.

156. Влияние полиморфизма генов TNF- β (G309A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов / В. С. Голышко, В. А. Снежицкий, М. В. Ершова, О. Е. Кузнецов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 3. – С. 55–58.

157. Basic Fibroblast Growth Factor Attenuates Injury in Myocardial Infarction by Enhancing Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Accumulation / Z. Rao, D. Shen, J. Chen [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–11. – DOI: 10.3389/fphar.2020.01193.

158. Polymorphisms in the promoter region of the basic fibroblast growth factor gene are not associated with myocardial infarction in a Slovene population with type 2 diabetes / S. Kariz, D. Grabar, M. Krkovic [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 1596–1603. – DOI: 10.1177/147323000903700538.

159. 2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119–177. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

160. Российское кардиологическое общество (РКО) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103.

161. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonaldm R. Boer[et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715–731. – DOI: 10.1002/ejhf.1494.

162. Patterns of left ventricular remodeling post-myocardial infarction, determinants, and outcome/ D. Logeart, Y. Taille, G. Derumeaux [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2024. – Vol. 113, № 12. – P. 1670–1681. – DOI: 10.1007/s00392-023-02331-z.

163. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction / M. Reindl, S. J. Reinstadler, C. Tiller [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 2330–2339.–DOI: 10.1007/s00330-018-5875-3.

164. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314. – DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

165. Parto, P. Obesity and Cardiovascular Diseases / P. Parto, J. K. Lavie // *Current Problems in Cardiology*. – 2017. – Vol. 42, № 11. – P. 376–394. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.004.

166. Current status of acute myocardial infarction in Korea / Y. Kim, Y. Ahn, M. Chan Cho [et al.] // *Korean Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 1–10. – DOI: 10.3904/kjim.2018.381.

167. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data / L. Belle, G. Cayla, Y. Cottin [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 110, № 6-7. – P. 366–378. – DOI: 10.1016/j.acvd.2017.05.001.

168. Galli A. Postinfarction Left Ventricular Remodeling: A Prevailing Cause of Heart Failure / A. Galli, F. Lombardi // *Cardiology Research and Practice*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1–12. – DOI: 10.1155/2016/2579832.

169. Dunlay, S. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S. M. Dunlay, V. L. Roger, M. M. Redfield // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 591–602. – DOI: 10.1038/nrcardio.2017.

170. Марков, В.А. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения / В. А. Марков, Е.В. Вышков, Р.С.

Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №1. – С. 53–58. – DOI: 10.15829/1560-4071-2015-01-53-58.

171. Эрлих, А.Д. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – №56. – С. 16–24. – DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.

172. Sex-Related Differences in Heart Failure After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / E. Cenko, M. Schaar, J. Yoon [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 19. – P. 2379–2389. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1047.

173. Sex differences in heart failure hospitalization risk following acute myocardial infarction / S. Yandrapalli, A. Malik, P. Gayatri [et al.] // Heart. – 2021. – Vol. 107, № 20. – P. 1657–1663. – DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318306.

174. Risk factor and outcomes of heart failure following first-episode of acute myocardial infarction – a case series study of 161,384 cases / W. Wang, G. Mar, K. Wei [et al.] // Healthcare (Basel). – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 1–9. – DOI: 10.3390/healthcare9101382.

175. Heart failure with normal ejection fraction is uncommon in acute myocardial infarction settings but associated with poor outcomes: a study of 91,360 patients admitted with index myocardial infarction between 1998 and 2020 / L. Desta, T. Jernberg, J. Spaak [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 46–53. – DOI: 10.1002/ejhf.416.

176. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction / J. J. Silbiger // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 216-232.e2. – DOI: 10.1016/j.echo.2018.11.011.

177. 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, № 24. – P. 216–232. – DOI: 10.1097/MD.00000000000011093.

178. Ventricular strain analysis in patients with no structural heart disease using a vendor-independent speckle-tracking software / H. Xia, D.F. Yeung, C. Di Stefano [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 274. – DOI: 10.1186/s12872-020-01559-1.

179. Никифоров, В.С. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практик / В. С. Никифоров, Ю. С. Никищенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, №2. – С. 248–255. – DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.

180. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction / Y. H. Park, S. J. Kang, J. K. Song [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2008. – Vol. 21 (3). – P. 262–267. – DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.026.

181. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function / S. Cimino, E. Canali, V. Petronilli [et al.] // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 14, № 8. – P. 805–811. – DOI: 10.1093/ehjci/jes295.

182. The prognostic value of left atrial and left ventricular strain in patients after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / A. A. Chu, T. T. Wu, L. Zhang [et al.] // Cardiology Journal. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 678–689. – DOI: 10.5603/CJ.a2020.0010.

183. Normal Global Longitudinal Strain: An Individual Patient Meta-Analysis / N. D'Elia, S. Caselli, W. Kosmala [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 13, № 1 Pt 1. – P. 167–169. – DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.020.

184. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention / T. Bochenek, K. Wita, Z. Tabor, M. Grabka [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2011. – Vol. 24, Vol. 12. – P. 1342–1348. – DOI: 10.1016/j.echo.2011.09.003.

185. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / J. Lacalzada, A. de la Rosa, M.M. Izquierdo, J.J. Jiménez [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 575–584. – DOI: 10.1007/s10554-015-0593-2.

186. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Prognostic Parameters in Patients after Acute Myocardial Infarction / M. Haberka, J. Liszka, A. Kozyra [et al.] // *Echocardiography*. – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 454–460. – DOI: 10.1111/echo.12666.

187. Mele, D. Early Speckle-tracking Echocardiography Predicts Left Ventricle Remodeling after Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction / D. Mele, M. Nardoza, E. Chiodi // *Journal of Cardiovascular Echography*. – 2017. – Vol. 27 № 3. – P. 93–98. – DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_2_17.

188. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies / S. Frantz, M.J. Hundertmark, J. Schulz-Menger [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 27. – P. 2549–2561. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac223.

189. Echocardiographic Predictors for Left Ventricular Remodeling after Acute ST Elevation Myocardial Infarction with Low Risk Group: Speckle Tracking Analysis / H. M. Na, G. Y. Cho, J. M. Lee [et al.] // *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 128–134. – DOI: 10.4250/jcu.2016.24.2.128.

190. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction / C. L. Hung, A. Verma, H. Uno [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56, № 22. – P. 1812–1822. – DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.044.

191. Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults / S. Volpato, L. Ferrucci, P. Secchiero [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 215, № 2. – P. 452–458. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.004.

192. A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure / B. Richter, L. Koller, P. J. Hohensinner [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 1251–1257. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.052.

193. Plasma concentrations of tumour necrosis factor-alpha, tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and Fas Ligand/CD95L in patients with Chagas cardiomyopathy correlate with left ventricular dysfunction / J. F. Lula, M. O. Rocha, M. C. Nunes [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 825–831. – DOI: 10.1093/eurjhf/hfp105.

194. CCL11 (Eotaxin-1) levels predict long-term functional outcomes in patients following ischemic stroke / M. Roy-O'Reilly, R. M. Ritzel, S. E. Conway [et al.] // *Translational Stroke Research*. – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 578–584. – DOI: 10.1007/s12975-017-0545-3.

195. Higher circulating levels of chemokines CXCL10, CCL20 and CCL22 in patients with ischemic heart disease / A. Safa, H. R. Rashidinejad, M. Khalili [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 83. – P. 147–157. – DOI: 10.1016/j.cyto.2016.04.006.

196. CCL22 and CCR4 gene polymorphisms in myocardial infarction: risk assessment of rs4359426 and rs2228428 in Iranian Population / F. Noori, S. Naeimi, M. J. Zibaeenezhad, F. R. Gharemirshamlu // *Clinical Laboratory*. – 2018. – Vol. 64, № 6. – P. 907–913. – DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.171106.

197. Коненков, В. И. Полиморфизм генов белков-регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда / В. И. Коненков, А. В. Шевченко, В. Ф. Прокофьев, М. И. Воевода // *Атеросклероз*. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 5–18.

198. Ассоциации полиморфных вариантов генов ядерного и митохондриального геномов с ишемической болезнью сердца / Н. П. Бабушкина, А. Н. Кучер, С. В. Буйкин [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2014. – Т. 5. – С. 36–46.

199. Полиморфизм гена TNF с острым коронарным синдромом: данные регистров Оракул I и II / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, А. О. Аверкова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – Т. 23, № 10. – С. 22–27.

200. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. В. Зыков, О. А. Макеева, М. В. Голубенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 10, № 114. – С.13–18. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-13-18.

201. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions / J. C. D. Santos, M. S. Cruz, R. H. Bortolin [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2018. – Vol. 73. – P. 1–5. – DOI: 10.6061/clinics/2018/e203.

202. E-selectin polymorphism associated with myocardial infarction causes enhanced leukocyte-endothelial interactions under flow conditions / M. Yoshida, Y. Takano, T. Sasaoka [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 783–788. – DOI: 10.1161/01.ATV.0000067427.40133.59.

203. VannoPortal. – Tianjin, 2024. – URL: <http://www.mulinlab.org/vportal/index.html/> (access date: 12.01.2024).

204. Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal. – Cambridge, 2024. – URL: <https://www.gtexportal.org/home/> (access date: 12.01.2024).

205. GWAS catalog. – [S. l.], 2024. – URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (access date: 12.01.2024).

206. BioGRID. – [S. l.], 2024. – URL: <https://thebiogrid.org/> (access date: 12.01.2024).

207. Feedback control of PLK1 by Apolo1 ensures accurate chromosome segregation / L. Xu, M. Ali, W. Duan [et al.] // Cell reports. – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 1–33. – DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109343.

208. FIRRM cooperates with FIGNL1 to promote RAD51 disassembly during DNA repair / E. Pinedo-Carpio, J. Dessapt, A. Beneyton [et al.] // Science Advances. – 2023. – Vol. 9, № 32. – P. 1–18. – DOI: 10.1126/sciadv.adf4082.

209. FIRRM/C1orf112 mediates resolution of homologous recombination intermediates in response to DNA interstrand crosslinks / A. Mazouzi, S. C. Moser, F. Abascal [et al.] // Science Advances. – 2023. – Vol. 9, № 22. – P. 1–16. – DOI: 10.1126/sciadv.adf4409.

210. FLIP(C1orf112)-FIGNL1 complex regulates RAD51 chromatin association to promote viability after replication stress / J. D. Tischler, H. Tsuchida, R. Bosire [et al.] // *Nature Communications*. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 1–18. – DOI: 10.1038/s41467-024-45139-9.

211. Pharmacogenetic predictors of outcome in patients with stage II and III colon cancer treated with oxaliplatin and fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy / A. Custodio, J. Moreno-Rubio, J. Aparicio [et al.] // *Mol Cancer Ther*. – 2014. – Vol. 13, № 9. – P. 2226–2237. – DOI: 10.1158/1535-7163.

212. regBase: whole genome base-wise aggregation and functional prediction for human non-coding regulatory variants / S. Zhang, Y. He, H. Liu [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2019. – Vol. 47, № 21. – P. 1–15. – DOI: 10.1093/nar/gkz774.

213. Relationship of SELE A561C and G98T Variants With the Susceptibility to CAD / B. Liao, K. Chen, W. Xiong [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 8. – P. 1–8. – DOI: 10.1097/MD.0000000000001255.

214. Role of E-selectin for diagnosing myocardial injury in paediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia / M. H. Deng, C. W. Lin, Y. N. Sun [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2017. – Vol. 54, № 1. – P. 49–54. – DOI: 10.1177/0004563216631570.

215. The rs1805193, rs5361, and rs5355 single nucleotide polymorphisms in the E-selectin gene (SEL-E) are associated with subclinical atherosclerosis: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study / G. Vargas-Alarcon, O. Perez-Mendez, G. Herrera-Maya [et al.] // *Immunobiology*. – 2019. – Vol. 224, № 1. – P. 10–14. – DOI: 10.1016/j.imbio.2018.11.003.

216. Association of E-Selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and Meta-analysis / G. Ding, J. Wang, K. Liu [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2021. – Vol. 131, № 5. – P. 511–517. – DOI: 10.1080/00207454.2020.1750385.

217. Roldán, V. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature / V. Roldán, F. Marín, G. Y. Lip, A. D. Blann // *Thrombosis*

and Haemostasis. – 2003. – Vol. 90, № 6. – P. 1007–10020. – DOI: 10.1160/TH02-09-0083.

218. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall // Cardiovascular Research. – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 331–339. – DOI: 10.1093/cvr/cvv154.

219. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis / S. Qiu, X. Cai, J. Liu [et al.] // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 287. – P. 147–154. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.908.

220. Effects of dietary-based weight loss interventions on biomarkers of endothelial function: a systematic review and meta-analysis / R. Mathur, Z. Ahmid, A.W. Ashor [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2023. – Vol. 77, № 10. – P. 927–940. – DOI: 10.1038/s41430-023-01307-6.

221. Ueno, T. E-selectin gene and essential hypertension // Hypertension Research. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 380. – DOI: 10.1038/hr.2011.223.

222. Assessment of the E-selectin rs5361 (561A>C) polymorphism and soluble protein concentration in acute coronary syndrome: association with circulating levels / E. Sandoval-Pinto, J. R. Padilla-Gutiérrez, E. Valdes-Alvarado [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2014. – Vol. 2014, № 2014. – P. 1–10. – DOI: 10.1155/2014/158367.

223. E-selectin gene in essential hypertension: a case-control study / K. Srivastava, S. Chandra, R. Narang [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2018. – Vol. 48, № 1. – P. 1–8. – DOI:10.1111/eci.12868.

224. Vascular endothelial growth factor-D plasma levels in fluid overload and cardiac function evaluation of elderly patients with cardiovascular disease / J. Li, X. Li, F. Liu [et al.] // Medicine. – 2023. – Vol. 102, № 46. – P. 1–6. – DOI: 10.1097/MD.00000000000036062.

225. Long-term outcomes of patients with late presentation of ST-segment elevation myocardial Infarction / K. H. Cho, X. Han, J. H. Ahn [et al.] // American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 77, № 15). – P. 1859-1870. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.041.