



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)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте кардиологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Жиров Игорь Витальевич доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, ведущий научный сотрудник

Печерина Тамара Борзалиевна доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», лаборатория патологии миокарда и трансплантации сердца, заведующая, главный врач

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в экономически развитых странах, несмотря на заметный прогресс в организации кардиологической помощи и внедрение современных реперфузионных технологий. Последние три десятилетия успехи, достигнутые в области интервенционной кардиологии, широкое применение болезнь-модифицирующих препаратов, а также создание сети медицинских организаций, включающих первичные и региональные сосудистые центры, не только снизили показатели больничной летальности у пациентов с ИМпST, но и изменили клинический портрет пациента с постинфарктным ремоделированием (Zuo W., 2023).

Однако в отдаленном постинфарктном периоде даже при проведении всего комплекса мероприятий, направленных на ограничение участка инфаркта, половина пациентов подвержена развитию патологического (далее синонимы: дезадаптивное, неблагоприятное) 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 серьезную экономическую нагрузку на системы здравоохранения (Marco Giuseppe Del Buono, 2023; Butler J., 2024). До настоящего времени число исследований, в которых изучено изменение клинико-эхокардиографических характеристик пациентов с ранним постинфарктным ремоделированием сердца после первичного ИМпST в течение нескольких десятков лет в условиях одной научной группы, малочисленно, а в отечественной литературе вовсе отсутствует.

С другой стороны, объем инфаркта не является единственным параметром для формирования систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что предполагает участие других факторов при постинфарктной восстановительной регенерации сердца (Westman, 2016). Как бы это ни было парадоксально, процесс реперфузии миокарда может еще больше усиливать миокардиальное повреждение. Выраженность воспалительной реакции в ответ на ишемическое повреждение является одним из основных и определяющих факторов в формировании окончательного размера некроза миокарда, степени постинфарктной дилатации ЛЖ, тяжести ХСН и прогноза жизни пациента (Heusch G., 2018; Sánchez-Hernández C.D., 2020).

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день известно множество про- и противовоспалительных биомаркеров и клеток, показавших свое значение в прогрессировании дилатации ЛЖ. Однако сложности успешной трансляции экспериментальных данных в клиническую практику и разобщенность результатов ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что знания об иммунных механизмах ремоделирования сердца раскрыты не полностью, и это все еще остается актуальным исследовательским направлением (Huang S., 2018; Frantz S., 2022). Исходя из этого, актуален дальнейший поиск и изучение новых биомаркеров, участвующих в совокупности с традиционными маркерами ИМ в определении характера воспаления и типа ремоделирования сердца.

Современные возможности визуализации, в частности методика 2D speckle tracking эхокардиографии, позволяют оценить глобальную и регионарную деформацию миокарда и выявлять нарушения биомеханики сердца уже в первые сутки инфаркта, когда морфологические изменения ещё не выражены. Эти параметры обладают высоким прогностическим потенциалом, однако их диагностическая ценность существенно возрастает при сопоставлении с молекулярными и генетическими маркерами воспалительно-репаративных процессов.

Изучение на протяжении полувека проблемы постинфарктного ремоделирования доказало, что нарушение согласованной работы, дисбаланс про- и противовоспалительных факторов и персистенция хронического асептического воспаления имеют фундаментальное значение в восстановительной регенерации миокарда (Prabhu S.D., 2016; Frantz S., 2022).

Использование высокопроизводительных лабораторных технологий позволяет комплексно оценивать спектр биомаркеров субклинического воспаления и проследивать их динамику в течение всего постинфарктного периода. Особый интерес представляют провоспалительные цитокины (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, TRAIL) и хемокины (CCL11, CCL22, CXCL/GRO), баланс которых определяет характер репарации и структурную перестройку миокарда.

При этом в эксперименте и клинических исследованиях при одинаковом объеме ишемического повреждения миокарда между пациентами продемонстрирована индивидуальная вариабельность характера, выраженности и длительности воспаления, что позволяет говорить о роли генетических особенностей больного и является основанием дальнейшего изучения механизмов, регулирующих синтез белковых молекул, участвующих в воспалении (Westman PC, 2016; Schunkert H, 2024; Vranckx P, 2025).

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 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 исследованиях последних лет сообщается возможная связь полиморфизма генов с цитокиновой дисрегуляцией при постинфарктной регенерации миокарда и показывается необходимость в проведении клинических исследований для полного раскрытия индивидуальных особенностей иммунного воспаления при ИМ (Yalta K., 2020, Schunkert H., 2024).

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 ИМ 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 *VEGF-D* 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

Объект исследования: пациенты с диагнозом первичный ИМпСТ, проходившие обследование и лечение в региональном сосудистом центре на базе 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, перенёвших ИМпСТ.

Полученные данные могут быть использованы в формировании новых гипотез поисковых и прикладных биомедицинских исследований для внедрения их результатов в клиническую практику, 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 зотаксина/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 задачами исследования.

Личный вклад автора

В ходе выполнения работы автором лично проводился: отбор пациентов с последующей их курацией в течение одного года, сбор клинико-анамнестических и анализ лабораторно-инструментальных данных, постпроцессинговая обработка данных ультразвукового исследования, а также статистический анализ и интерпретация полученных данных, подготовку научных публикаций, представление полученных результатов диссертационной работы в виде стендовых и устных докладов на конференциях.

Апробация материалов исследования

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, 06-07.2021), 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 печатных 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.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 181 страницах 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование последовательно включено 84 пациента с верифицированным диагнозом ИМпST, экстренно госпитализированных в палату интенсивной терапии (ПИТ) в период с 2019 по 2021 гг. Набор исследовательского материала проводили на базе отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН Попов С.В.).

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

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом НИИ кардиологии. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании и на проведение молекулярно-генетического тестирования. Протокол исследования и его результаты под названием «SNP_1» с регистрационным номером (№NCT04296253) опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Критерии включения в исследование: пациенты с первичным ИМпСТ в возрасте старше 18 лет, поступившие в ПИТ ОНК не позднее 24 часов от начала манифестации симптомов острой ишемии миокарда.

Критерии исключения из исследования: постинфарктный кардиосклероз, тяжелая сопутствующая патология, терминальная стадия хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD <15 мл/час/1,73 м²), выраженные когнитивные нарушения, клапанные пороки со структурным ремоделированием ЛЖ, кардиогенный шок, отказ от участия в исследовании и/или молекулярно-генетического анализа крови.

Средний возраст пациентов составил $60,6 \pm 11$ лет. Всем пациентам через 4 (3; 5,3) часа от момента начала острой ишемии миокарда было выполнено ЧКВ. Методом экстренной реперфузии инфаркт-связанной артерии (ИСКА) в 47% случаев являлась тромболитическая терапия (ТЛТ) и в 52% – первичное ЧКВ. Согласно рекомендациям 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 догоспитальная тромболитическая терапия на уровне скорой медицинской помощи с последующим проведением ЧКВ в течение 2–24 часов при наличии ЭКГ-признаков реперфузии миокарда, либо «спасительная» ЧКВ в случае отсутствия клинико-инструментальных критериев эффективной ТЛТ. Необходимо отметить, что ТЛТ выполнялась исключительно в рамках фармако-инвазивной стратегии лечения ИМ. Препаратом выбора на догоспитальном этапе являлась теноктеплаза (93%). Оценка эффективности реперфузионной терапии проводилась на 60-й и 90-й минуте после введения фибринолитика.

Всем пациентам была назначена оптимальная медикаментозная терапия согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению ИМпСТ.

Согласно протоколу исследования, для всех пациентов выполнены следующие виды методов диагностики: С целью оценки структурно-функциональных характеристик и биомеханики сердца в 1–2-е сутки и на 7–10-е дни болезни, а также через 6 и 12 месяцев после перенесенного ИМ, выполнена трансторакальная двухмерная (2D) с использованием технологии 2D speckle tracking эхокардиография на сканере GE Vivid E9 с ЭКГ-синхронизацией. В те же сроки с целью изучения цитокинового профиля проводили исследование биомаркеров субклинического воспаления (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , TNF- β , IL-10, IL-8, TRAIL, GM-CSF, CCL11, CCL22, CXCL/GRO и С-реактивного белка), ангиогенных факторов роста (VEGF, FGF-2, TGF-1 β), маркеров миокардиального повреждения (высокочувствительный тропонин I, белок связывающий жирные кислоты), а также гемодинамического стресса – NT-pro-BNP. Исследование проводилось на аппарате Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation) с использованием диагностических панелей MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck KGaA, Milliplex, Darmstadt, Germany).

Для молекулярно-генетического исследования крови отобраны 74 пациента. В качестве контроля привлечена популяционная выборка русских г. Томска (136 индивидов), сформированная из образцов ДНК «Биобанка населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН. Для генотипирования были выбраны следующие маркеры: *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TNF*, *TRAIL* и *SELE*. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

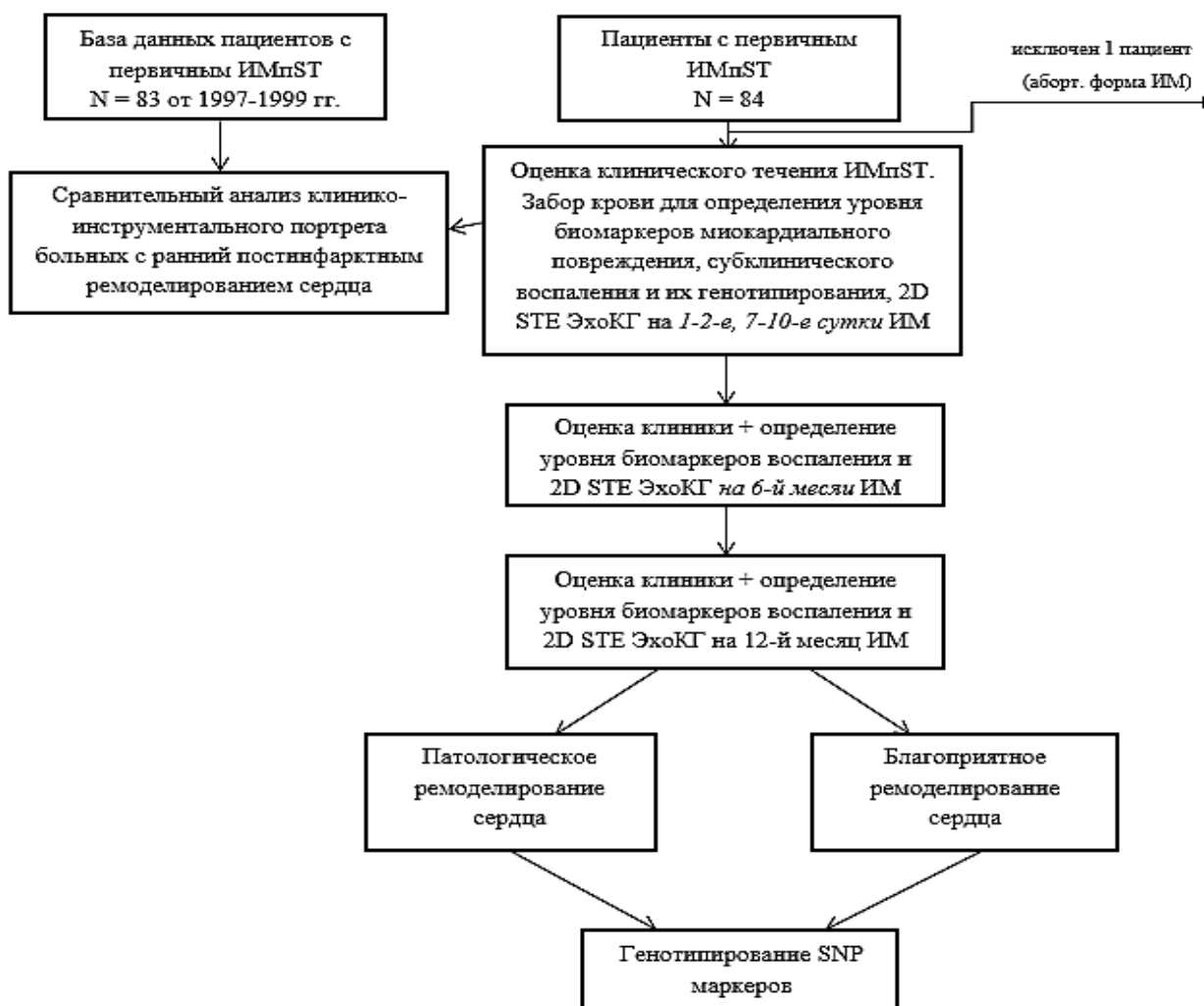


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов, частота встречаемости ранних осложнений ИМ, стратегии реперфузионной и консервативной терапии в группах приведены в таблице 1. Наиболее часто из ранних осложнений ИМ встречались: нарушения ритма сердца, острая сердечная недостаточность, 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 был тромбоз 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 ОИМ.

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. Во время контрольных очных визитов проводилась оценка клинического статуса пациентов, уточнение степени приверженности к лекарственной терапии, развития повторных коронарных событий (острого коронарного синдрома и/или прогрессирования клиники ишемии миокарда, потребовавшего реваскуляризации коронарных артерий), частоты осложнений (госпитализации либо добавления/эскалации петлевых

диуретиков к терапии по поводу декомпенсации ХСН), а также летального исхода от сердечно-сосудистых причин (острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ).

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 часа/более 6 часов	22 /48/14	26/57/17
Локализация: передний/нижний, боковой	42/42	50/50
1, 2, 3 – сосудистое поражение венечных артерий	19/35/30	23/42/36
ИСКА: ПНА/ПКА/ОА/ДА	40/31/12/1	48/37/41
Тяжесть ОЧН по Т.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
АД сист. Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), мм рт. ст при поступлении	132 (110; 143,5)	
АД диаст. Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), мм рт. ст при поступлении	75 (66; 88,5)	
ЧСС, М ± SD, уд./ мин при поступлении	76±14	
Ранние осложнения ИМ		
Нарушения ритма сердца	26	31
ОЧН (Killip II, III)	21	25
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%	
Пролонгированные нитраты	2,4%	
Статины	100%	
Тикагрелор	64%	
Клопидогрел	23%	
Прасугрел	13%	

Эхокардиография

Трансторакальная 2D эхокардиография с отслеживанием серых шкал выполнена ультразвуковым аппарате GE Vivid E9 с ЭКГ синхронизацией на аппарате Bosotron-2 («Bosch+Sohn», Германия) и использованием матричного датчика с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S-D). 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.

Объемные параметры и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценены, согласно рекомендациям Американского и Европейского сообществ, по количественной оценке камер сердца (ACE/EACI) (Lang RM, 2018). Под ранним неблагоприятным ремоделированием ЛЖ (РЛЖ) считали прирост КДО ЛЖ $\geq 15\%$ к 7-ым суткам от исходного значения, а позднее неблагоприятное РЛЖ определялось увеличением КДО ЛЖ к 3-му, 6-му и 12-му месяцу наблюдения относительно 1-х суток ИМ $\geq 15\%$ (Reindl M, 2019).

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 нарушения локальной сократимости был получен путем сложения баллов для каждого сегмента и его деления на число оцененных сегментов.

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 (Rot MV, $^{\circ}$), апикальная (Rot Apex, $^{\circ}$) ротация, скручивание (Twist) миокарда ЛЖ, а также скоростные показатели всех указанных параметров. 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, а деформация в продольном направлении из апикального доступа в 4-, 2- и 5-камерных позициях ЛЖ. Время закрытия аортального клапана определялось как конец систолы.

Молекулярно-генетическое исследование

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 SNP-полиморфизм 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). Полиморфные варианты генов перечисленных биомаркеров 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.

Статистическая обработка материала

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. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых переменных применялся критерий Вилкоксона.

Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался непарный t-критерий Стьюдента, а для зависимых переменных – парный t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ выполнялся с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Особенности клинического портрета пациента с первичным ИМпСТ и раннего постинфарктного ремоделирования сердца в условиях современных стратегий лечения острого инфаркта миокарда

Для получения полного представления о современном портрете пациента с ИМпСТ проведен сравнительный анализ клинических и инструментальных данных группы больных с первичным ИМпСТ, находившихся на лечении в одном и том же учреждении и отделении с интервалом в двадцать лет. Первая группа ($n = 83$) – пациенты, лечившиеся в 1997–1999 годы, вторая ($n = 83$) – с 2019-го по 2021 годы. Создана единая база данных, содержащая информацию о клинико-эхокардиографических данных всех пациентов.

Медиана возраста пациентов в 1-й и 2-й группах составила $55 \pm 10,2$ и $61 \pm 10,7$ лет соответственно ($p=0,001$). За 20 лет существенно возросла встречаемость ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни. Кроме того, увеличился средний возраст пациентов и доля женщин с первичным ИМпСТ. Получены очевидные различия в стратегиях экстренной реперфузионной терапии в виде полной её реализации в острую фазу болезни, а также в уменьшении времени от начала клиники ИМ до восстановления просвета ИСКА во 2-й группе, 240 (180; 320) vs 267,5 (215; 340) минут. Следует отметить и высокий уровень внедрения рекомендаций по медикаментозному лечению больных ИМ: иАПФ/АРА, β -блокаторов и статинов с одновременным снижением частоты назначения пролонгированных нитратов.

На сегодняшний день, благодаря успешному восстановлению кровотока в ИСКА посредством ЧКВ и, раннего назначения научно-обоснованных лекарственных препаратов в структуре осложнений ИМ снизилась частота встречаемости острой аневризмы ЛЖ, постинфарктной стенокардии ($p < 0,001$) и синдрома Дресслера ($p = 0,052$).

Далее для получения более детального представления об особенностях ремоделирования сердца в настоящее время сравнили основные стандартные параметры трансторакальной эхокардиографии в группах. Так, в результате анализа выявлено, что у пациентов 1997–1999 гг. показатели КДО и КСО ЛЖ исходно и через 7 дней были значимо больше, а ФВ ЛЖ – ниже. Межгрупповое различие абсолютных значений сравниваемых показателей ЛЖ и их статистическая значимость представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение стандартных ультразвуковых параметров у всех пациентов, в подгруппе дезадаптивного ремоделирования и в зависимости от пола

Показатели	1997–1999 гг. n = 70	2019–2021 гг. n = 83	<i>p</i>	1997–1999 гг. n = 70	2019–2021 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
РЛЖ+	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
Примечание: КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; РЛЖ – ремоделирование левого желудочка.						

Кроме того, при оценке динамики этих показателей отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ (Δ КДО 12,2%), $p < 0,0001$ (таблица 3) с ухудшением сократимости ЛЖ к подострому периоду ИМ (Δ КСО 14%), тогда как современная когорта больных на протяжении всего раннего периода ИМ отличалась не только более стабильными величинами КДО и КСО ЛЖ, $p > 0,05$, но и улучшением контрактильной функции ЛЖ (значимый прирост ФВ ЛЖ, $p = 0,03$) к концу острой фазы болезни.

Таблица 3 – Сравнение динамики стандартных ультразвуковых параметров у всех пациентов с ИМпST, в подгруппе дезадаптивного ремоделирования и в зависимости от пола

Показатели	Все пациенты		<i>p</i>	РЛЖ+		<i>p</i>
	1997–1999г n = 70	2019–2020г n = 83		1997–1999г n = 23	2019–2020г 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 ± 13	2,7 ± 12	0,2	-2,6 ± 16,4	0,8 ± 14,3	0,69
Показатели	Женщины		<i>p</i>	Мужчины		<i>p</i>
	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 ± 5,7	1 ± 11,4	0,5	-0,6 ± 13,5	3,5 ± 12,3	0,09

При отдельном сравнении подгруппы больных с ранним дезадаптивным ремоделированием различий в исходных объемах и ФВ ЛЖ не выявлено, тогда как в подостром периоде наблюдалась более выраженная дилатация ЛЖ в 1-й группе. Во 2-й группе лица как женского, так и мужского пола в течение всего госпитального периода показали более сохраненные структурно-функциональные показатели сердца. Кроме того, достоверность разницы сохранялась также при сравнении степени прироста объемных параметров (таблица 3). Данная закономерность распространялась у пациентов с ранним патологическим ремоделированием и в подгруппе в зависимости от пола. Значимой разницы Δ ФВ ЛЖ не выявлено.

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 неблагоприятное (при приросте 15% и более). В 1-й группе обратное ремоделирование отмечено у 11,5% пациентов, стабильные значения КДО ЛЖ – у 55,7% и неблагоприятное – у 32,8%; во 2-й группе 39%, 43% и 17%, соответственно, $p < 0,05$.

Таким образом, в условиях современных стратегий лечения ИМпСТ изменилась частота и степень выраженности ремоделирования в раннем постинфарктном периоде. Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ диагностировалось реже и отличалось меньшей дилатацией левых отделов сердца. Несмотря на широкую встречаемость традиционных факторов риска ИБС, ранний постинфарктный период протекал более гладко с меньшим количеством осложнений.

2. Клиническая характеристика пациентов с поздним ремоделированием сердца и особенности изменения биомеханики сердца в раннем и отдаленном постинфарктном периоде

Годовой визит из 83 пациентов прошли 70, из них позднее патологическое ремоделирование развилось у 21 пациента (30%). Количество лиц мужского пола (56,9% vs 90,9%, $p=0,004$), частота передней локализации (72,7 vs 43,1%, $p=0,02$) и Q-образующего инфаркта миокарда (100% vs 78,4%, $p=0,01$) в группе с поздней РЛЖ было значимо больше. Достоверной разницы во времени реперфузии симптом-зависимой артерии в группах не выявлено.

Выявлены значимые межгрупповые различия линейных (КДР, КСР), объемных (КДИ, КСИ, иVЛП) параметров ЛЖ, показателей контрактильной функции ЛЖ (ФВ, ИНЛС) через 12 месяцев от начала первичного ИМпСТ. 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 насосной функции сердца в виде тенденции к низким значениям сердечного индекса ЛЖ в группе с поздним РЛЖ. Абсолютные значения в группах и их статистическая значимость приведены ниже в таблице 4.

Таблица 4 – Основные параметры стандартной эхокардиографии в группах в зависимости от типа позднего ремоделирования к 12-му месяцу после первичного ИМпСТ

Показатели	12-й месяц		
	Группа без позднего РЛЖ- (n = 49)	Группа с поздним РЛЖ+ (n = 21)	p
иVЛП, мл/м ²	32,3 ± 7,1	38,6 ± 6,4	<0,001
КДР, мм	48,5 ± 4,7	54,7 ± 5,6	<0,001
КСР, мм	32,6 ± 5,1	40 ± 5	<0,001
КДИ, мл/м ²	48,3 (40,1; 55,8)	75 (62,8; 87)	<0,001
КСИ, мл/м ²	18,1 (12,8; 22)	37,4 (29,6; 49)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	62 ± 8,3	47,2 ± 8,3	<0,001
ИНЛС	1,25 (1,1; 1,4)	1,87 (1,62; 2,1)	<0,001
ИММ г/м ²	95,3 ± 19,1	106,5 ± 14	0,01
ИС	0,57 ± 0,18	0,56 ± 0,06	0,79
УИ, мл/м ²	33,6 ± 4,8	33,6 ± 7,5	0,97
СИ, л/м ²	2,2 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,08
S ПЖ	11 (10; 14)	10 (9; 12)	0,01
TAPSE	21 (19,5; 24)	20 (18,5; 23)	0,39
MP, степень	0,0 (0,0;0,5)	0,5 (0,5;1)	0,002
Примечание: иVЛП – индексированный объем левого предсердия; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; ФВ – фракция выброса; ИНЛС – индекс нарушения локальности сократимости; ИММ – индекс массы миокарда; ИС – индекс сферификации; УИ – ударный индекс; СИ – сердечный индекс; S ПЖ – систолическая скорость правого желудочка; TAPSE – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана; MP – митральная регургитация.			

Анализ динамики структурно-функциональных характеристик ЛЖ в течение года показал прогрессирующее увеличение объемов ЛЖ – КДИ и КСИ с существенным снижением

ФВ ЛЖ только в группе патологического ремоделирования ЛЖ. Группа с адаптивным ремоделированием сердца 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.

В первые сутки ИМ оценка параметров биомеханики, полученных с помощью методики 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с ранним ремоделированием сердца, межгрупповых различий не выявила. К 7-м суткам болезни ремоделирования сердца присоединяется ухудшение глобальной продольной деформации (12,5 (-15,1; -10,1) vs -15,9 (-18,4; -12,4) %, $p = 0,04$) и ее систолических скоростей. Существенного различия в значениях глобальной циркулярной и радиальной деформации у данной группы пациентов не найдено.

Напротив, группа с поздним постинфарктным ремоделированием, начиная с 1-го дня ИМ, продемонстрировала достоверное различие параметров деформации миокарда. Показатели биомеханики сердца, показавшие межгрупповое различие, их абсолютные значения и степени достоверности приведены ниже в таблицах 5, 6 и 7.

Значимую динамику показателей биомеханики сердца в течение одного года наблюдения показали преимущественно больные с адаптивным вариантом постинфарктного ремоделирования сердца. Так, отмечен прирост глобального продольного (-15,8 (-17;-14,1) до -16,8 (-18,7; -13,9)%, $p=0,03$) и циркулярного стрейна (-11,2 (-13,8; -9,8) до -12,5 (-14,6; -10,3)%, $p = 0,01$), скручивания миокарда (-44,3 (-76,6; -28,4) до -62,9 (-84,2; -36,1), $p = 0,04$) с 6-го по 12-й месяц, а также апикальной ротации (7,9 (4,5; 9,6) до 8,1 (4,5; 12,9)°, $p = 0,04$) к 6-му месяцу ИМ.

Таблица 5 – Показатели глобальной деформации миокарда в 1-е сутки ИМ у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием сердца

Показатели	Группа с РЛЖ (n = 21)	Группа без РЛЖ (n = 46)	<i>p</i>
Параметры глобальной деформации миокарда ЛЖ			
GLS, %	-9,8 (-11,4; -6,9)	-14,8 (-17,6; -12,5)	0,0002
GCS, %	-7,9 (-9,1; -5,6)	-11,4 (-13,0; -9,7)	0,0001
GRS, %	20,1 (16,2; 25,3)	27,9 (22,3; 36,3)	0,001
Параметры систолической скорости глобальной продольной деформации			
LSR 5ch, s-1	-0,53 (-0,67; -0,30)	-0,84 (-1,10; -0,65)	0,0002
LSR 4ch, s-1	-0,51 (-0,67; -0,36)	-0,79 (-1,15; -0,65)	0,001
LSR 2ch, s-1	-0,51 (-0,77; -0,45)	-0,93 (-1,03; -0,73)	0,001
Примечание: GLS – глобальная продольная деформация; GCS – глобальная циркулярная деформация; GRS – глобальная радиальная деформация; LSR5ch – систолическая скорость продольной деформации в 5-камерной позиции, LSR 4ch – в 4х-камерной позиции и LSR 2ch – в 2-хкамерной позиции.			

Таблица – 6 Показатели глобальной деформации миокарда на 7-е сутки ИМ у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием сердца

Показатели	Группа с РЛЖ (n = 21)	Группа без РЛЖ (n = 46)	<i>p</i>
Параметры глобальной деформации миокарда ЛЖ			
GLS, %	-9,4 (-10,2; -8,6)	-16,6 (-19,6; -13,6)	<0,001
GCS, %	-10,2 (-11,4; -7,6)	- 12,2 (-14,5; -10,1)	0,006
GRS, %	24,8 (18,6; 32,6)	31,8 (26,2; 36,8)	0,04
Параметры систолической скорости глобальной продольной деформации			
LSR 5ch, s-1	-0,55 (-0,62; -0,49)	-0,92 (-1,04; -0,73)	<0,001
LSR 4ch, s-1	-0,47 (-0,58; -0,41)	-0,94 (-1,17; -0,79)	<0,001
LSR 2ch, s-1	-0,56 (-0,75; -0,49)	-0,95 (-1,10; -0,75)	<0,001

Таблица – 7 Показатели деформации миокарда на 7-е сутки ИМ у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием сердца

Показатели	Группа с РЛЖ (n = 21)	Группа без РЛЖ (n = 46)	p
Параметры циркулярной деформации миокарда ЛЖ и ее скоростные значения			
CS mid %	-8,4 (-13,1; -5,9)	-12,1 (-14,8; -9,8)	0,01
CS mid Rate S	-0,6 (-0,7; -0,5)	-0,8 (-1,0; -0,7)	0,0008
CS apex %	-8,6 (-14,2; -6,1)	-14,8 (-18,4; -11,6)	0,0006
CS apex Rate S, s-1	-0,6 (-0,8; -0,5)	-1,0 (-1,2; -0,8)	0,0001
Параметры радиальной деформации и ее скоростные значения			
RS mid%	25,2 (21,3; 36,5)	34,8 (23,5; 44)	0,13
RS mid Rate S	1,6 (1,5; 2,1)	2,1 (1,6; 2,9)	0,01
RS apex %	14,2 (11,3; 26,5)	31,1 (20,7; 37,5)	0,02
RS apex Rate S, s-1	1,2 (0,8; 1,5)	1,9 (1,4; 2,6)	0,04
Примечание: CS mid – циркулярная деформация медиальных сегментов левого желудочка; CS apex – циркулярная деформация апикальных сегментов левого желудочка; CS Rate S – систолическая скорость циркулярной деформации.			

Таким образом, использование методики 2D speckle tracking эхокардиографии в госпитальном периоде позволяет лучше дифференцировать изменения биомеханики сердца ИМ у пациентов с поздним постинфарктным ремоделированием, у которых в ранние сроки ИМ, по данным стандартной эхокардиографии, значимой дилатации камер сердца все еще нет. В течение 12 месяцев наблюдения улучшение показателей деформации наблюдается только у больных с благоприятным вариантом ремоделирования.

3. Маркеры субклинического воспаления и миокардиального стресса у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца

По данным общеклинических анализов, пациенты с ранним патологическим ремоделированием имели: значимо высокие уровни NT-pro-BNP (1-е сутки – 338 (263; 466) vs. 214 (99,7; 338) пг/мл), 7-е сутки – 385 (283; 579) vs. 179 (68; 339) пг/мл), высокочувствительного тропонина (1-е сутки – 82 (71; 147) vs 61,4 (22,4; 101) нг/мл) и С-реактивного белка (12,8 (7,7; 14,7) vs 10,7 (3,5; 12, 3) мг/л).

Напротив, данные рутинных лабораторных анализов у пациентов с поздним дезадаптивным ремоделированием отличались более высоким уровнем гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения и более низкими цифрами моноцитов в 1-е сутки ИМ. На протяжении всего острого периода ИМ были выше уровни печеночных трансаминаз и креатинина. Помимо этого, отмечены значимо высокие значения маркеров некроза миокарда ИМ, NT-pro-BNP в 1-е и 7-е сутки болезни, а также через 6 и 12 месяцев после ИМ.

Как в раннем, так и в отдаленном периоде ИМ у пациентов с ИМпСТ уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов, IL-10 и ангиогенных факторов роста во всех временных точках находились в пределах референсных значений. У больных с ранним ремоделированием анализ маркеров субклинического воспаления межгруппового различия в концентрациях основных общеизвестных биомаркеров воспаления не показал. Когда как у пациентов с поздним дезадаптивным РЛЖ определены более высокие сывороточные уровни IL-1 β , IL-1 α во всех точках измерения, IL-6, TNF- α на 12-й месяц ИМ, IL-10 на 7-е сутки болезни и низкий уровень TGF- β 1 в первый день в сравнении с пациентами с адаптивным ремоделированием. Значимой разницы в уровне ангиогенных факторов роста VEGF и FGF-2 как в раннем, так и позднем постинфарктном периоде не найдено.

При анализе динамики VEGF, FGF-2, IL-10 и TGF- β 1 выявлен разной степени прирост их концентрации, в частности, у пациентов без РЛЖ к 7-м суткам ИМ отмечено резкое повышение VEGF в отличие от группы с РЛЖ ($p = 0,0001$) с последующим достижением плато за весь период наблюдения. Динамика TGF- β 1 за весь период наблюдения носила волнообразный характер, и у пациентов без РЛЖ изменения его были статистически значимыми – достоверный прирост к 7 суткам ИМ ($p = 0,001$) со снижением к 6-му ($p = 0,001$) и обратным ростом к годовому визиту ($p = 0,01$).

При анализе изменения уровня TNF- α в раннем постинфарктном периоде как в группе с поздним РЛЖ ($p = 0,01$), так и без него ($p = 0,005$) отмечен значимый прирост концентрации TNF- α к 7 суткам болезни. IL-6 в группе с адаптивным РЛЖ отличался более выраженным снижением с 1 по 7 сутки ИМ ($p = 0,008$) по сравнению с пациентами с РЛЖ+. При этом значимость динамики снижения сохранялась и в поздние сроки постинфарктного периода с 7 суток по 6 месяц ($p = 0,007$). Существенного изменения сывороточных значений IL-1 α , IL-1 β в группах не отмечено.

Интересным является то, что как у пациентов с ранним, так и поздним патологическим ремоделированием зарегистрированы низкие уровни хемокинов и высокие значения GM-CSF. Так, при раннем ремоделировании сердца медиана CCL11 составила 82 (64; 110) vs 111 (73,5; 148) пг/мл, CCL22 284 (211; 397) vs 546 (355; 718) пг/мл на 7-е сутки ИМ. При позднем неблагоприятном постинфарктном ремоделировании низкие концентрации CCL11, CCL22, CXCL/GRO зафиксированы во всех точках исследования. Также отмечено существенно высокие сывороточные значения TRAIL на 1-е и 7-е сутки болезни и через год после ИМ. Медиана концентраций биомаркеров, а также уровень значимости их межгруппового различия приведены ниже в таблице 8.

Таблица 8 – Значения сывороточных уровней хемокинов в группах в зависимости от типа позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ

Хемокины	t-е точки	Группа без РЛЖ- (n = 49)	Группа с РЛЖ+ (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
GM-CSF, пг/мл	1-е сутки	10,3 (6,1; 13,1)	30,3 (21,1; 44,5)	0,1
	7-е сутки	11,1 (6,1; 13,9)	45 (31,4; 59)	0,005
	6-й месяц	12,2 (6,5; 15,4)	32,3 (19,5; 41,7)	0,025
	12-й месяц	12,6 (7,5; 15,6)	35,3 (26,6; 48,8)	0,01
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
Примечание: CCL22 – хемокин, продуцируемый макрофагами; CCL11 – эозинофильный хемотаксический белок (эотаксин); GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста; CXCL/GRO – хемоаттрактант нейтрофилов; TRAIL – лиганд семейства TNF- α , индуцирующий апоптоз.				

Анализ изменения уровня CCL22 отличается постепенным его ростом, начиная с первых суток ИМ вплоть до 12-го месяца позднего постинфарктного периода. Степень прироста в обеих группах была статистически значимой, в частности, в группе больных с РЛЖ: 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 ($p = 0,13$). Значимой динамики концентрации CXCL/GRO в обеих группах во всех точках наблюдения не найдено, кроме более выраженного его прироста в группе патологического ремоделирования ЛЖ с первых суток ИМ на 12-й месяц ($p = 0,0008$). Обращает внимание более стабильные значения CXCL/GRO у больных без РЛЖ с равномерной кривой на диаграмме.

Таким образом, 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 значениями общеизвестных провоспалительных цитокинов, характерны низкие концентрации хемокинов (CCL11, CCL22, CXCL/GRO) с постепенным нарастанием их уровня в течение одного года наблюдения. Помимо этого, полученные результаты по хемокинам и GM-CSF как у пациентов с ранним, так и поздним дезадаптивным ремоделированием показывают их возможное ключевое значение в процессах постинфарктной регенерации миокарда.

4. Прогностическое значение хемокинов гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (GM-CSF) и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL) в отношении развития позднего (через год) патологического постинфарктного ремоделирования после первичного ИМпСТ

Из всех проанализированных выше биомаркеров с развитием позднего патологического ремоделирования ЛЖ 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 2).

Таким образом, концентрация CCL11 ниже 91 пг/мл на 7-е сутки ИМ у пациентов с ИМпСТ является предиктором развития позднего патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ (рисунок 3).

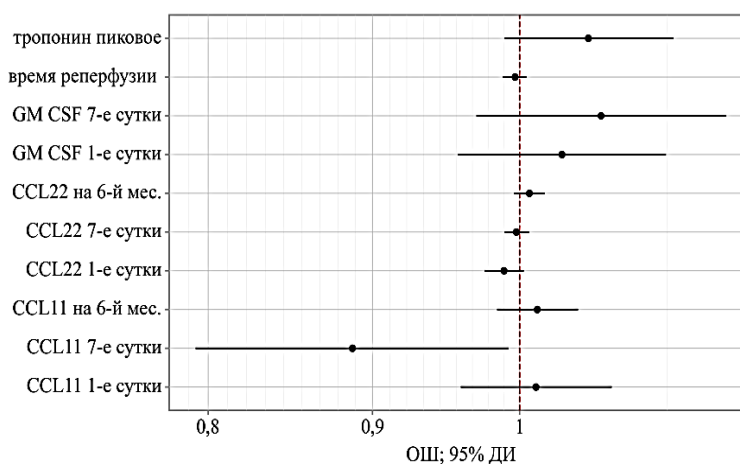


Рисунок 2 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов

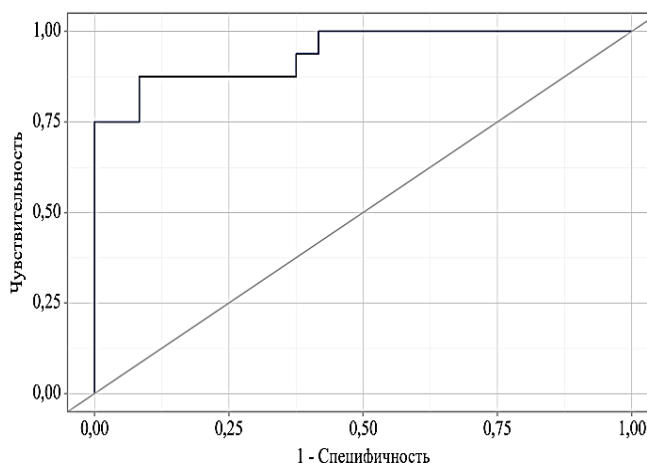


Рисунок 3 – ROC-кривая для CCL11 на 7-е сутки ИМ и развития позднего патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Площадь под кривой AUC = 0,94; $p < 0,001$

5. Зависимость биомаркеров воспаления от распределения генотипов полиморфных вариантов генов *IL10*, *FGF2* и *TRAIL*

Зависимость уровня биомаркеров от распределения генотипов полиморфных вариантов генов из всех исследованных SNP показали rs3024492 *IL10* на 7-е сутки ИМ, а также rs13122694 *FGF* к 6-му месяцу ИМ. Медианы концентраций белковых молекул и степень их значимости приведены ниже в таблице 9. Значимого различия в значениях TRAIL между исследуемыми генотипами rs432821 не обнаружено.

Таблица 9 – Сывороточные уровни цитокинов и ангиогенных факторов роста в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфизмов генов

SNP/Белок	Время	Генотипы			<i>p</i>
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
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

Таким образом, выявлена зависимость сывороточных уровней IL-10 и FGF-2 от распределения полиморфных вариантов их генов. Гомозиготное носительство минорного аллеля Т rs13122694 *FGF* связано с высоким уровнем FGF-2 на 6-й месяц ИМ. Гетерозиготное носительство минорного аллеля Т rs3024492 *IL10* на 7-е сутки ИМ и через 6 месяц ИМ ассоциировано с высоким уровнем IL-10.

6. Анализ ассоциаций исследованных генетических маркеров со структурными показателями левого желудочка

При анализе основных показателей эхокардиографии в раннем постинфарктном периоде, в зависимости от распределения генотипов, обнаружены значимые различия между генотипами rs3024492, rs3024490 *IL10*, rs13122694 *FGF2*, rs4830939, rs6632528 *VGEFD* (таблицы 10–12).

В 1-е сутки ИМ у носителей гетерозиготного генотипа А/Т rs3024492 *IL10* контрактильная функция ЛЖ была хуже в сравнении с носителями генотипа Т/Т rs3024492. Подобно этому, гомозиготное носительство генотипа Т/Т 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.

В гене *VGEFD* гомозиготное носительство редкого аллеля Т в rs4830939 как в ранние, так и поздние сроки ИМ проявлялось большей степенью дилатации ЛЖ в отличие от носителей генотипов 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 10 – Основные эхокардиографические показатели в зависимости от распределения генотипа полиморфизма генов всех биомаркеров в 1-е сутки ИМ

1-е сутки ИМ				<i>p</i>
<i>IL10</i> rs3024492	A/A (n = 42)	A/T (n = 23)	T/T (n = 9)	0,02
ФВ ЛЖ, %	55 (44,6; 62,4)	50 (45,9; 58,3)	61,3 (56,8; 69,8)	
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

Продолжение таблицы 10

IL10 rs3024490	G/G (n = 47)	A/G (n = 22)	A/A (n = 4)	0,019
КДИ ЛЖ, мл/м ²	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
FGF2 rs13122694	A/A (n = 38)	A/T (n = 30)	T/T (n = 6)	0,06
КДИ ЛЖ, мл/м ²	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
VEGFDrs4830939	C/C (n = 49)	C/T (n = 8)	T/T (n = 14)	0,008
КДИ ЛЖ, мл/м ²	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
VEGFD rs6632528	T/T (n = 46)	T/C (n = 13)	C/C (n = 12)	0,15
КДИ ЛЖ, мл/м ²	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

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; GLS – продольная глобальная деформация; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 11 – Основные эхокардиографические показатели в зависимости от распределения генотипа полиморфизма генов всех биомаркеров на 7-е сутки ИМ

7-е сутки ИМ				<i>p</i>
IL10 rs3024490	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
FGF2 rs13122694	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
VEGFD rs4830939	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
VEGFD rs6632528	T/T (n = 46)	T/C (n = 13)	C/C (n = 12)	0,019
КДИ ЛЖ, мл/м ²	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, %	-14,4 ± 4,4	-17,5 ± 2,4	-14,9 ± 3,2	0,019

Таблица 12 – Основные эхокардиографические показатели в зависимости от распределения генотипа полиморфизма генов всех биомаркеров в отдаленном постинфарктном периоде

12-й месяц ИМ				<i>p</i>
VEGFD rs4830939	C/C (n = 43)	C/T (n = 6)	T/T (n = 10)	
КДИ ЛЖ, мл/м ²	54,1 (43,4; 64,4)	44,8 (41,1; 45,8)	62,1 (56,1; 83,2)	0,021
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
VEGFD rs6632528	T/T (n = 39)	T/C (n = 10)	C/C (n = 11)	<0,001
КДИ ЛЖ, мл/м ²	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

Таким образом, выявлена зависимость эхокардиографических показателей структуры и функции ЛЖ rs3024492, rs3024490 *IL10*, rs13122694 *FGF2* и rs6632528, rs4830939 *VEGFD* от распределения полиморфных вариантов генов.

7. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста у пациентов с первичным ИМпСТ

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 *TNF*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD* (таблицы 13 и 14).

Таблица 13 – 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 ; <i>p</i>
rs1800629 (<i>TNF</i>)	G/G	90,54	78,47	$\chi^2 = 5,70$; $p = 0,05$
	G/A	8,11	19,17	
	A/A	1,35	2,36	
	Аллель А	5,41	11,95	$\chi^2 = 4,74$; $p = 0,029$
rs5353 (<i>SELE</i>)	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 С	27,27	20,22	$\chi^2 = 2,63$; $p = 0,1$

Таблица 14 – Частоты аллелей и генотипов Х-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 ; <i>p</i>
rs6632528 (<i>VEGFD</i>)	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 С (f)	31,25	20,00	$\chi^2 = 1,773$; $p = 0,183$
	Аллель С (m)	22,00	27,16	$\chi^2 = 0,21$; $p = 0,650$

По частотам генотипов rs5353 в гене Е-селектина выявлены статистически значимые различия между пациентами и контрольной выборкой ($p = 0,004$). Генотип СС является рисковым по отношению к инфаркту миокарда, встречаясь в 5,9 раз чаще в группе больных ($OR = 6,72$; $CI: 95\% (1,63 - 31,95)$; $\chi^2 = 8,35$; $p = 0,004$) (таблица 13).

По rs1800629 в гене *TNF-α* 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 ($OR = 0,37$; $CI: 95\% (0,14 - 0,94)$; $\chi^2 = 4,48$; $p = 0,034$).

Поскольку ген *VEGF-D* расположен на X-хромосоме, анализ проводился для мужчин и женщин отдельно (таблица 16). У женщин по rs6632528 в гене *VEGF-D* выявлены статистически значимые различия по частотам генотипов между контрольной выборкой и группой пациентов с ИМпСТ ($p = 0,017$). Так, 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 ($OR = 0,32$, $CI: 95\% (0,10-0,96)$; $\chi^2 = 4,18$; $p = 0,041$). Однако к этим результатам следует относиться с осторожностью, так как в исследованной группе только 24 женщины.

Таким образом, из двенадцати изученных полиморфных вариантов генов биомаркеров воспаления связь с ИМпСТ выявлена только у rs5353 *SELE*, rs1800629 *TNF* и rs6632528 *VEGFD*. В зависимости от носительства того или иного генотипа, полиморфизм может оказывать рисковое либо протективное влияние в отношении ИМпСТ.

8. Анализ ассоциаций генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов про-и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста у пациентов с постинфарктным ремоделированием ЛЖ

Затем частоты генотипов/редкого аллеля в ранее отмеченных полиморфных вариантах генов были изучены у пациентов в зависимости от типа постинфарктного ремоделирования ЛЖ. В таблице 15 приведены выявленные статистически значимые различия частот в группах для *TNF* и *SELE*.

Таблица 15 – Частоты аллелей и генотипов аутомсомных локусов *TNF* и *SELE* между группой пациентов в зависимости от типа ремоделирования РЛЖ и контрольной группой

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	РЛЖ+ %	РЛЖ- %	χ^2 ; p		
				РЛЖ+ vs РЛЖ-	РЛЖ+ vs контроль	РЛЖ- vs контроль
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
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

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

Ассоциации rs5353 в гене *SELE* и rs1800629 в гене *TNF*, выявленные для общей группы пациентов, зарегистрированы и для группы без ремоделирования ЛЖ. Так, показан рисковый эффект генотипа СС rs5353 *SELE* для развития ИМ с последующим формированием адаптивного варианта ремоделирования ЛЖ ($OR = 8,67$; $CI: 95\% (2,03 - 42,45)$; $\chi^2 = 11,04$;

$p = 0,00089$ ($pf = 0,00084$)). Необходимо подчеркнуть, что в подгруппе РЛЖ+ и контрольной выборке частота аллеля С практически не отличалась (21,1% и 20,2%), тогда как в группе РЛЖ это значение составляло 30%, то есть патологический эффект аллеля С реализуется исключительно только через гомозиготный генотип (частота гетерозиготного генотипа у пациентов ниже, чем в контроле). Соответственно, с одной стороны, гомозиготный генотип *CC rs5353 SELE* предрасполагает к развитию ИМ, в то же время, с другой стороны, способствует более благоприятному течению восстановительной постинфарктной регенерации миокарда.

Таким образом, у пациентов с ИМпСТ продемонстрированы амбивалентные свойства гомозиготного генотипа *CC* полиморфного варианта *rs5353 SELE*, эффект которого, в зависимости от условий и степени воспаления, проявляется по-разному. Ассоциации полиморфизмов генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL* и *LTA* не найдено.

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 1-х 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 концентрациями провоспалительных цитокинов *IL1 α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF- α* , *GM-CSF* и *TRAIL*, характерны низкие концентрации хемокинов (*CCL11*, *CCL22*, *CXCL/GRO*).

4. Значение *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 Т *rs3024492 IL10* и *rs13122694 FGF2* связано с более высокой экспрессией гена. Гомозиготное носительство минорного аллеля Т *rs13122694 FGF* связано с высоким уровнем *FGF-2* на 6-й месяц ИМ. Гетерозиготное носительство минорного аллеля Т *rs3024492 IL10* на 7-е сутки ИМ и через 6 месяц 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 генотипов исследованных полиморфных вариантов *rs3024492*, *rs3024490 IL10*, *rs13122694 FGF2* и *rs6632528*, *rs4830939 VEGFD*. Однако, как в раннем, так и отдаленном постинфарктном периоде, большая степень дилатации ЛЖ показана при носительстве редкого аллеля Т *rs4830939 VEGFD*.

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 VEGFD* 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 ИМпST для прогнозирования развития позднего патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Сывороточное значение <91 пг/мл ассоциировано с развитием патологического ремоделирования ЛЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Николаева, А. М. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца / **А. М. Николаева**, Н. П. Бабушкина, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. 2020. – Т. 25, № 10. – С. 232-239. - doi: 10.15829/1560-4071-2020-4007

2. Николаева, А. М. Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца / **А. М. Николаева**, И. В. Кологривова, Т. Р. Рябова, В. В. Рябов, Т. Е. Суслова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 104-113. - 10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113.

3. Николаева, А. М. Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / **А. М. Николаева**, Т. Р. Рябова, А. А. Соколов, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. - 2022. - Т. 27, № 12. - С. 7-13. – doi: 10.15829/1560-4071-2022-4951.

4. Николаева, А. М. Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца / **А. М. Николаева**, Н. П. Бабушкина, Т. Р. Рябова, А. Д. Долбня, И. В. Кологривова, В. Е. Шаврак, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. - 2024. - Т. 29., № 3. - С. 72-83. - doi: 10.15829/1560-4071-2024-5733.

5. Бабушкина, Н. П., Роль генетического полиморфизма гена SELE. при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Н. П. Бабушкина, **А. М. Николаева**, А. Д. Долбня, В. Е. Шаврак, В. В. Рябов // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2025. – Т. 29, № 1. – С. 135-143.

Тезисы в сборниках и материалах конференций

1. Николаева, А. М. Диастолическая дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем и отдаленном периоде / **А. М. Николаева**, В. В. Рябов, Т. Р. Рябова // Российский национальный конгресс кардиологов (Материалы конгресса). - 2021. 21.10.2021 - 23.10.2021, г. Санкт-Петербург. - С. 565.

2. Николаева, А. М. Оценка биомеханики левого желудочка в поздние сроки острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных, получивших чрескожное коронарное вмешательство / **А. М. Николаева**, В. В. Рябов, Т. Р. Рябова // Российский национальный конгресс кардиологов (Материалы конгресса). - 2021. - 21.10.2021 - 23.10.2021, г. Санкт-Петербург. - С. 650.

3. Николаева, А. М. Роль некоторых хемокинов в развитии неблагоприятного ремоделирования после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / **А. М. Николаева**, И. В. Кологривова, В. В. Рябов, Т. Р. Рябова, Т. Е. Суслова // Российский национальный конгресс кардиологов (Материалы конгресса). - 2022. - 29.09.2022 - 01.10.2022, г. Казань. - С. 596.

4. Николаева, А. М. Роль некоторых хемокинов в развитии обратного ремоделирования после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента S / **А. М. Николаева**, И. В. Кологривова, В. В. Рябов, Т. Р. Рябова, Т. Е. Суслова // Российский национальный конгресс кардиологов (Материалы конгресса). - 2022. - 29.09.2022 - 01.10.2022, г. Казань. - С.597.

5. Николаева, А. М. Полиморфизмы генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца / **А. М. Николаева**, Н. П. Бабушкина, И. В. Кологривова, В. В. Рябов //

Российский национальный конгресс кардиологов (Материалы конгресса). - 2023. - 21.09.2023 - 23.09.2023, г. Москва. - С.661.

6. Nikolaeva, A. Early and long-term outcomes of diastolic dysfunction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / **A. Nikolaeva**, V. Ryabov, T. Ryabova // European Journal of Heart Failure.2021; 23 (Suppl. S2). – P. 41. - doi:10.1002/ehf.2297

7. Nikolaeva, A. Clinical and instrumental portrait changes of a patient with early postinfarction remodeling after primary ST-segment elevation myocardial infarction in 1997 and 2019 years / **A. Nikolaeva**, V. Ryabov, T. Ryabova, A. Sokolov// European Journal of Heart Failure.2021; 23 (Suppl. S2). – P. 232. - doi:10.1002/ehf.2297.

8. Nikolaeva, A. Left ventricular biomechanics evaluation in the late stages of acute myocardial infarction with ST-segment elevation in patients after underwent percutaneous coronary intervention / **A. Nikolaeva**, V. Ryabov, T. Ryabova // European Journal of Heart Failure.2021; 23 (Suppl. S2). – P. 43. - doi:10.1002/ehf.2297

Свидетельство о государственной регистрации базы данных

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621815 Российская Федерация. Ангиогенные факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины, генетический полиморфизм их промоторного региона у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца: № Номер заявки: 2021621701, дата регистрации: 23.08.2021, дата публикации: 27.08.2021 / А. М. Николаева, В. В. Рябов, Н. П. Бабушкина, Т. Р. Рябова; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксорибонуклеиновая кислота
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИММ – индекс массы миокарда
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
КДР – конечно-диастолический диаметр
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОКС – острый коронарный синдром
ОШ – отношение шансов
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПРЛЖ – патологическое ремоделирование левого желудочка
РЛЖ – ремоделирование левого желудочка
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
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

Научное издание

НИКОЛАЕВА АНТОНИНА МИХАЙЛОВНА

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 20.01.2026 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз.
