

**Воробьев Антон Сергеевич**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ  
РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ  
ИНФАРКТОВ МИОКАРДА**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Николаев Константин Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Петрова Марина Михайловна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России), заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

доктор медицинских наук, доцент

**Минушкина Лариса Олеговна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА»), профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии

доктор медицинских наук, профессор

**Яхонтов Давыд Александрович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск), профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, <http://www.iimed.ru>).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

С.В. Мустафина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность избранной темы диссертации.** Инфаркт миокарда (ИМ) – распространенное заболевание сердца, при котором по ряду причин (чаще атеротромботических) на фоне острой дисфункции коронарных артерий развиваются острая ишемия и некроз миокарда. Это приводит к активации иммунной системы и запуску комплекса патофизиологических процессов (воспаление, фиброз, апоптоз, оксидативный стресс и др.), вызывающих дополнительное повреждение миокарда (Razvi S. et al., 2020). Подавление перечисленных процессов является определяющим фактором восстановления миокарда и коронарных артерий после перенесенного ИМ, контроля за ремоделированием тканей и камер сердца и улучшения его функций (Matter M. et al., 2024; Li H. et al., 2020). В настоящее время независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ являются: возраст, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, коморбидность, отягощенный кардиальный анамнез, курение, психо-социальный статус, низкая приверженность к лечению, биомаркеры, показатели визуализации миокарда и коронарных артерий. При этом научных исследований, посвященных молекулярным маркерам для долгосрочного прогнозирования исходов ИМ, в международной медицинской литературе представлено немного (Qui J., Gu Y., 2024). В последние годы активно изучается прогностическая значимость различных биомаркеров повреждения миокарда. Так, недавно продемонстрировано, что повышение высокочувствительного тропонина I в острой фазе ИМ сопряжено с высокой смертностью пациентов при однолетнем наблюдении (Loutati R. et al., 2024). Другой биомаркер повреждения миокарда – сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК) – также рассматривается как возможный индикатор долгосрочного прогноза сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде (Ye X. et al., 2018). В фокусе современных исследований по прогнозу исходов больных ИМ находятся также биомаркеры транспорта и обмена липопротеинов (ТОЛ). Так, по результатам 9-летнего наблюдения установлено, что при остром ИМ высокий уровень липопротеина(а) (Лп(а)) прямо связан с последующим рестенозом коронарных стентов (Mahmoud A. et al., 2024). Ассоциации долгосрочного прогноза у больных ИМ с другим биомаркером ТОЛ – пропротеиновой конвертазой субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в настоящее время малоизучены (Дренина Ю.А., Николаев К.Ю., 2020). Вследствие перенесенного ИМ развиваются фиброз и ремоделирование миокарда, которые локально, а затем и глобально, изменяют структуру левого желудочка (ЛЖ) и приводят к его дисфункции. По мнению некоторых исследователей, определение биомаркеров фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда (ВММ) может оптимизировать тактику лечения пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью (СН) (Шиляева Н.В. и соавт., 2018). Ключевыми инструментами прогнозирования ишемических событий при остром коронарном синдроме (ОКС) являются шкалы риска (GRACE 2.0, TIMI, CADILLAC, DAPT, Zwolle и др.), включающие различные клинические, инструментальные и лабораторные показатели (тропонины, креатинин). Некоторые биомаркеры (высокочувствительный тропонин Т (вч-ТнТ), натрийуретические пептиды, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ)) уже заняли прочные позиции в диагностике, оценке прогноза и мониторинге эффективности терапии у больных ИМ. С учетом высокой важности изучения базовых

патологических процессов в развитии хронической СН и других отдаленных осложнений на постинфарктном этапе, исследование сывороточной активности биомаркеров миокардиального стресса (растворимый супрессор туморогенеза 2 (ST2), копептин), фиброза (галектин-3) и ремоделирования ВММ (матриксная металлопротеиназа-9 – ММП-9) у лиц в ранние сроки от начала ИМ для комплексной оценки риска ишемических сердечно-сосудистых событий представляет большой научно-практический интерес (Hammami R. et al., 2018; George M. et al., 2015; Agnello L. et al., 2017; Asleh R. et al., 2019). Применение методов искусственного интеллекта уже доказало свою эффективность в прогнозировании исходов различных сердечно-сосудистых заболеваний на основе клинических данных, показателей кардиоваскулярной визуализации и биомаркеров. Крупнейшее исследование, включившее 23000 пациентов из регистров Bleeding MACS и RENAMI, показало, что модели машинного обучения (МО) с использованием 25 клинических характеристик могут предсказывать смерть от любой причины, повторный ИМ и крупное кровотечение после перенесенного ОКС (D'Ascenzo F. et al., 2021). Это является предпосылкой к разработке модели долгосрочного прогноза ишемических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ с использованием многофакторного регрессионного анализа и МО. В настоящее время проведены десятки молекулярно-генетических исследований, основанных на предположении, что гены, вовлеченные в предрасположенность к болезням системы кровообращения, могут влиять как на патогенез, так и на прогноз этих заболеваний (Osmaк G. et al., 2018). Генетические маркеры ОКС / ИМ изучены на сегодняшний день недостаточно, но с появлением полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies) верифицированы участки генома, ассоциированные с риском развития, неблагоприятного течения и прогноза ИМ (Хрячкова О.Н. и соавт., 2023). В последние годы активно изучаются прогностические аспекты аллельных вариантов гена рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (*KDR / VEGFR2*), во многом определяющих дисфункцию эндотелия при ишемической болезни сердца (ИБС) (Лифшиц Г.И. и соавт., 2024). Также актуальны исследования роли генотипов *CYP2C19*, кодирующих S-мефенитоингидроксилазу – изофермента цитохрома P450, регулирующего метаболизм клопидогрела. Известно, что наряду с этой функцией некоторые генотипы *CYP2C19* также ассоциированы с неблагоприятным течением атеросклероза и негативным сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов после перенесенного ИМ (Николаев К.Ю. и соавт., 2024). Считается, что интеграция новых диагностических методов в существующую в настоящее время клиническую и научную практику может обеспечить индивидуальную клиническую картину пациента ИМ, что необходимо для персонализации лечения (Попов С.В., Рябов В.В., 2023). Очевидно, что постинфарктные лица, имеющие очень высокий и экстремальный сердечно-сосудистый риск, должны представлять фокусную группу для применения наиболее активных подходов к вторичной профилактике, польза которых доказана многочисленными рандомизированными исследованиями (Burgne R. et al., 2023). Стратегия комплексной медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики направлена на улучшение прогноза больных ИМ. Назначение гиполипидемических средств является неотъемлемым компонентом лечения указанной категории пациентов (Олейников В.Э. и соавт., 2023). Кроме этого, сочетание высокодозной терапии

статинами с внутривенной инъекцией тартрата метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в острой фазе ИМ с последующим переходом на сукцинат метопролола предотвращает развитие выраженного структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и клинически выраженной СН на отдаленных постинфарктных этапах (Астраханцева И.Д. и соавт., 2021). В России, как и в большинстве индустриально развитых стран мира, для профилактики тромботических осложнений ИМ и ЧКВ, в состав комплексного лечения пациентов с ИБС, также входит клопидогрел. В настоящее время хорошо известно влияние полиморфных аллелей rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3), rs12248560 (\*17) гена *CYP2C19* на фармакокинетику и фармакодинамику этого препарата. Генотипирование по \*2 / \*3 / \*17 гена *CYP2C19* позволяет отнести пациента к группе лиц с определённым уровнем метаболизма клопидогрела и в дальнейшем помогает подобрать оптимальную лечебную тактику (Tantry U. et al., 2024). В связи с этим дальнейшая разработка персонализированных подходов к назначению фармакологических препаратов (статинов, ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, инъекционных бета-адренергических блокаторов) для снижения риска развития ишемических сердечно-сосудистых событий у больных ИМ является актуальным научным направлением. Таким образом, определение новых молекулярно-генетических и молекулярно-биологических маркеров для долгосрочного прогноза и персонализации профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, актуально для современной кардиологии.

**Степень разработанности темы диссертации.** Использование кардиальных биомаркеров способствует улучшению точности диагностики, а также способствует проведению стратификации риска ишемических сердечно-сосудистых событий у больных ИМ как в период госпитализации, так и в отдаленном периоде. Современные многофакторные модели прогноза ИМ включают новые и перспективные молекулярные маркеры наряду с конвенционными клиническими факторами риска (Мусихина и соавт., 2020). Генотипирование и учет фенотипических особенностей каждого пациента с ИМ при выборе программы вторичной профилактики позволит реализовать индивидуальный (персонализированный) подход, что в свою очередь должно позитивно сказаться на сердечно-сосудистом прогнозе. Следовательно, выявление новых молекулярно-генетических маркеров у больных ИМ в перспективе может стать основой для таргетирования терапии (Головенкин С.Е. и соавт., 2023). В России изучены региональные особенности частот генотипов *CYP2C19* с медленной метаболизирующей функцией, ассоциированных с резистентностью к клопидогрелу, и генотипов, определяющих ускоренную метаболизирующую функцию, и связанных с риском кровотечений у больных ОКС (Мирзаев К.Б. и соавт., 2017). При пятилетнем наблюдении за 363 пациентами, проживающими в г. Новосибирске, перенесшими ИМ, не определено ассоциаций полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и частоты развития ишемических событий (смерть от всех причин, повторный ИМ, ишемический инсульт). Однако в этом исследовании не проводился анализ влияния на долгосрочный прогноз особенностей госпитальной и последующей амбулаторной медикаментозной терапии, а также коморбидности, что лимитирует использование полученных результатов (Гражданкин И.О. и соавт., 2023). Однонуклеотидные полиморфизмы гена *KDR / VEGFR2* связаны с развитием и прогрессией ИБС, АГ и ИМ (Schacher N. et al.,

2019). Ввиду того, что дисфункция эндотелия является предиктором неблагоприятного прогноза ИМ возможна и ассоциация некоторых генотипов *KDR* / *VEGFR2* с наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при ИМ, однако это научное направление мало изучено (Abdel Hamid M. et al., 2016). Известно, что при ИМ биомаркеры повреждения миокарда, такие как вч-ТнТ, миоглобин, сБСЖК прямо связаны с долгосрочными сердечно-сосудистыми рисками (Cyon L. et al., 2024). Продемонстрирована сопряженность сБСЖК не менее 4,2 нг/мл со смертностью от всех причин при 36-месячном наблюдении за пациентами со стабильной ИБС (Wu Y. et al., 2020), а также прямая связь миоглобина с сердечно-сосудистыми событиями при 6-летнем наблюдении за пациентами с ИМ (Hjort M. et al., 2021). При этом не изучена их роль в качестве предикторов выраженного ремоделирования ЛЖ и СН после ИМ. Прогностическая роль ряда новых биомаркеров в отношении сердечно-сосудистых событий у больных ИМ активно исследуется в последние годы. Так, установлено, что новый маркер инсулинорезистентности триглицеридно-глюкозный индекс (ТyG-индекс) является значимым предиктором госпитальной смертности у пациентов с ИМ без сахарного диабета (СД) (Rokicka D. et al., 2024). Продемонстрировано, что ТyG-индекс также прямо связан с 3-х летней смертностью от всех причин среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших ЧКВ (Zeng D. et al., 2024). Однако все еще нет достаточных оснований для его использования в качестве прогностического маркера долгосрочных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ. Ранее определено, что у пациентов с ИБС после ЧКВ сывороточные уровни PCSK9 не менее 302,8 нг/мл ассоциированы с долгосрочными клиническими сердечно-сосудистыми исходами и смертностью в течение 28-месячного наблюдения, при этом потенциальная эффективность этих значений PCSK9 в качестве биомаркера, определяющего сердечно-сосудистый прогноз у больных ИМ, пока остается неясной (Choi I. et al., 2020). Известно, что Лп(а) принимает участие в развитии и прогрессии атеросклероза коронарных и экстракардиальных артерий через свои проатерогенные, протромботические и провоспалительные свойства. В рамках исследования ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировано, что повышенный уровень Лп(а) (> 60 мг/дл) ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов, перенесших ОКС при долгосрочном наблюдении (Szarek M. et al., 2024). В это же время С. Roth и соавт. не установили статистически значимую связь между уровнями Лп(а) > 60 мг/дл и смертностью на протяжении 5 лет наблюдения за постинфарктными пациентами, однако выявили у них более частое многососудистое коронарное поражение (Roth C. et al., 2020). Это является предпосылкой для дальнейшего изучения его предиктивной ценности при ИМ. ST2 и галектин-3 являются известными молекулярно-биологическими маркерами миокардиального стресса и фиброза и считаются перспективными для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СН. При этом знания об их прогностической значимости после перенесенного ИМ ограничены (Al Ali L. et al., 2024). За последние годы было показано, что повышенные уровни N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при ИМ ассоциированы с негативным прогнозом (госпитальная и 30-дневная смертность). Кроме этого, продемонстрирована связь NT-proBNP с сердечно-сосудистыми событиями при однолетнем наблюдении за пациентами после ИМ (Zhu Y.

et al., 2023). В настоящее время пока недостаточно сведений о значении NT-proBNP для долгосрочного прогноза сердечно-сосудистых событий после ИМ (Cao Y. et al., 2022). Ранее продемонстрировано, что копептин эффективен в ранней стратификации риска и прогнозировании у пациентов с ИМ. Однако прогностическое значение копептина при ИМ и после ЧКВ в отношении клинических исходов остается малоизученным (Choi H. et al., 2018). Также исследуется прогностическая ценность ММП-9 и галектина-3 при ИМ. Определено, что повышенные в острой фазе ИМ уровни ММП-9 в плазме предсказывают коронарную реваскуляризацию миокарда (медиана периода наблюдения – 43 месяца) (Chen X. et al., 2022). Высокие уровни галектина-3 определяют негативный прогноз у лиц с хронической СН, при этом предиктивная ценность этого биомаркера у больных ИМ все еще изучается (George M. et al., 2015; Agnello L. et al., 2017; Asleh R. et al., 2019). В настоящее время шкала GRACE 2.0 является клиническим инструментом для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности после перенесенного ОКС, однако ее предсказательная значимость в отношении других ишемических событий и в долгосрочном прогнозе неоднозначна (Hung J. et al., 2021), что обуславливает проведение новых исследований и попыток ее модификации. Необходимость выявления больных ИМ, имеющих неблагоприятный прогноз, во многом ограничивается тем, что в практической работе применяются клинические шкалы, содержащие набор параметров, явно недостаточный для полноценного прогнозирования ишемических событий, а с другой стороны, сбор и учет значительного числа параметров у всех больных практически невозможны (Wang J. et al., 2024). В связи с этим представляется обоснованным применение методов МО для выбора оптимальных прогностических характеристик в отношении ишемических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, и в настоящее время такие подходы уже начинают использоваться (Hanif F. et al., 2024).

**Научная гипотеза исследования.** Молекулярно-генетические (*CYP2C19* и *KDR / VEGFR2*) маркеры и молекулярно-биологические маркеры повреждения миокарда, воспаления, фиброза, миокардиального стресса, транспорта и обмена липопротеинов, а также ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда ассоциированы с долгосрочным прогнозом ишемических сердечно-сосудистых событий, и могут быть использованы для персонализированного управления рисками этих событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

**Цель исследования.** Разработка новых молекулярно-генетических и молекулярно-биологических подходов к долгосрочному прогнозированию и персонализированной профилактике ишемических сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда.

**Задачи исследования:**

1. Определить ассоциации генотипов rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3), rs12248560 (\*17) гена *CYP2C19* с коронарным атеросклерозом и отдаленными ишемическими событиями у больных инфарктом миокарда.

2. Оценить связи генотипов rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* с наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у пациентов с инфарктом миокарда.

3. Исследовать молекулярно-биологические маркеры повреждения миокарда (сердечный белок, связывающий жирные кислоты, миоглобин, высокочувствительный тропонин Т) в качестве предикторов возникновения ишемических сердечно-сосудистых событий, а также выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда при долгосрочном наблюдении.

4. Исследовать ассоциации и предиктивную значимость молекулярно-биологических маркеров транспорта и обмена липопротеинов (PCSK9, липопротеин(a), холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицеридно-глюкозный индекс) в отношении долгосрочного прогноза ишемических сердечно-сосудистых событий у больных инфарктом миокарда.

5. Оценить ассоциации молекулярно-биологических маркеров миокардиального стресса (ST2, копептин, NT-proBNP), фиброза (галектин-3) и ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда (ММП-9) с риском развития ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у пациентов с инфарктом миокарда.

6. Разработать модели долгосрочного прогноза ишемических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с использованием методов многофакторного регрессионного анализа и машинного обучения.

7. Определить персонализированные подходы к назначению фармакологических препаратов (статинов, ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов, инъекционного бета-адренергического блокатора тартрата метопролола) для снижения риска развития ишемических сердечно-сосудистых событий у больных инфарктом миокарда.

**Научная новизна работы.** Впервые установлено, что генотипы rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3) гена *CYP2C19* с замедленной метаболизирующей функцией и генотипы rs12248560 (\*17) гена *CYP2C19* с ускоренной метаболизирующей функцией, а также генотипы C/T и T/T rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* являются независимыми факторами риска отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий у больных инфарктом миокарда.

Впервые определено, что тикагрелор эффективнее, чем клопидогрел в снижении риска ишемических сердечно-сосудистых событий у носителей генотипов с замедленной и ускоренной метаболизирующей функцией гена *CYP2C19* в долгосрочном постинфарктном периоде.

Впервые установлено, что лечение тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов у носителей генотипов C/T и T/T rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* после перенесенного инфаркта миокарда существенно снижает риск отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий.

Впервые определено, что сердечный белок, связывающий жирные кислоты, у больных инфарктом миокарда прямо сопряжен с высоким риском формирования выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности при долгосрочном наблюдении.

Впервые выявлено, что определенный при инфаркте миокарда триглицеридно-глюкозный индекс прямо связан с риском сердечно-сосудистой смерти при долгосрочном наблюдении.

Впервые обнаружено, что при инфаркте миокарда белок PCSK9 является предиктором повторного острого коронарного синдрома в отдаленном постинфарктном периоде.

Впервые установлено, что при инфаркте миокарда галектин-3 и ММП-9 повышают вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка в долгосрочном постинфарктном периоде.

Впервые определено, что применение в острой фазе инфаркта миокарда фармакопротекции инъекционным тартратом метопролола с последующим переходом на пероральный сукцинат метопролола в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином снижает относительный риск выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и ишемических сердечно-сосудистых событий на протяжении одного года после перенесенного инфаркта миокарда.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлено влияние дисфункции рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2), сопряженной с его генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*, на выраженность коронарных коллатералей в зоне инфаркта миокарда, приводящее к возникновению ишемических сердечно-сосудистых событий в долгосрочном постинфарктном периоде.

Определено, что лечение тикагрелором в сочетании с высокодозной терапией статинами (аторвастатином и розувастатином) снижает риск наступления ишемических сердечно-сосудистых событий, а развитие выраженного постинфарктного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка прямо сопряжено с генотипами rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*, низкой выраженностью коронарных коллатералей, размером зоны постинфарктного миокардиофиброза.

Продемонстрировано, что повышение сердечного белка, связывающего жирные кислоты, отражает размер зоны инфаркта миокарда и последующий миокардиофиброз, тем самым увеличивая риск клинически выраженной сердечной недостаточности при долгосрочном наблюдении.

Для оптимизации ведения больных инфарктом миокарда определены значения PCSK9 ( $\geq 303$  нг/мл), ST2 ( $\geq 36,5$  нг/мл) и копептина ( $\geq 3,0$  нг/мл), а также трехлетнего риска GRACE 2.0 ( $\geq 11\%$ ), позволяющие сформировать фокусную группу пациентов с высоким ишемическим риском для интенсификации наблюдения и лечения в долгосрочном постинфарктном периоде.

У пациентов с острым инфарктом миокарда при исходных уровнях NTproBNP не менее 324 пг/мл для профилактики выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и ишемических сердечно-сосудистых событий эффективно применение фармакопротекции миокарда инъекционным тартратом метопролола перед чрескожным коронарным вмешательством с последующим переходом на пероральный сукцинат метопролола в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином.

**Методология и методы исследования.** Исходя из поставленных цели и задач исследования, произведены клиническое и физикальное обследование, антропометрия, инструментальные методы сердечно-сосудистой визуализации (электрокардиография,

эхокардиография, коронароангиография, компьютерная коронарная томографическая ангиография, ультразвуковое доплеровское исследование сосудов), стандартное лабораторное (общий и биохимический анализ крови, включающий параметры углеводного и липидного обмена, оценку функции печени и почек) и дополнительное обследование (биохимическое определение сывороточных уровней молекулярно-биологические маркеры повреждения миокарда, воспаления, фиброза, миокардиального стресса, транспорта и обмена липопротеинов, ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда), молекулярно-генетические исследования (определение генотипов rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3), rs12248560 (\*17) гена *CYP2C19* и rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции) а также заполнение шкал и опросников (GRACE 2.0, CKD-EPI, Charlson Comorbidity Index, BARC, DS-14, MMAS-8). Все включенные в исследование получали стандартное медикаментозное лечение по поводу ИМ в наблюдательных исследованиях (1-3 этапы диссертации), длительность основного периода наблюдения составила 108, 72 и 48 месяцев, соответственно. В рандомизированном сравнительном исследовании (4 этап) в одной из двух групп пациентов дополнительно к стандартному лечению вводили внутривенный инъекционный метопролола тартрат в дозе 5-10 мг при остром ИМ, длительность основного периода наблюдения составила 12 месяцев.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Дисфункция рецептора II типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2), обусловленная его генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*, сопряжена с низкой выраженностью коллатерального коронарного кровообращения в зоне инфаркта миокарда, развитием выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и возникновением отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу).

2. Наличие у пациентов с инфарктом миокарда в крови сердечного белка, связывающего жирные кислоты, не менее 10 нг/мл при поступлении в стационар, сопряжено с высоким риском развития клинически выраженной сердечной недостаточности при долгосрочном наблюдении в 4,3 раза, а выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка в 3,1 раза, что обусловлено размерами исходного ишемического повреждения миокарда и последующего миокардиофиброза.

3. У больных инфарктом миокарда сывороточный уровень белка PCSK9 не менее 303 нг/мл является независимым предиктором возникновения повторного острого коронарного синдрома при четырехлетнем периоде наблюдения, что определяется его атерогенными и тромбогенными свойствами.

4. Больные инфарктом миокарда с повышенными уровнями ST2 ( $\geq 36,5$  нг/мл) и копептина ( $\geq 3,0$  нг/мл) и высоким трехлетним риском GRACE 2.0 ( $\geq 11\%$ ) представляют фокусную группу ишемического риска для интенсификации наблюдения и оптимизации лечения в долгосрочном постинфарктном периоде.

5. С использованием методов многофакторного регрессионного анализа и машинного обучения разработаны модели персонализированного управления риском

долгосрочных ишемических сердечно-сосудистых событий, включающие у больных инфарктом миокарда следующие факторы: выраженность поражения коронарных артерий, коморбидность, генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*, генотипы rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3) и rs12248560 (\*17) гена *CYP2C19*, вовлечение боковой стенки левого желудочка, возраст, индекс массы тела и мужской пол, а также лечение тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов, использование стентов с лекарственным покрытием и аортокоронарное шунтирование.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов диссертации основана на достаточном объеме выборки, использовании современных методик клинического, инструментального, молекулярно-генетического и биохимического обследования пациентов. Молекулярно-генетические и биохимические исследования выполнены в лабораториях, имеющих стандартизацию по внутреннему и внешнему контролю качества. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием современных и адекватных поставленным задачам методов биостатистического и биоинформатического анализа.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, октябрь 2016; 2017; 2019; 2020; 2021; 2022; 2023; 2024 гг.), III Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, декабрь 2016 г.), IV Конгрессе Евразийской ассоциации кардиологов (Ереван, октябрь 2016 г.), XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, ноябрь 2016 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, октябрь 2017 г.), VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, апрель 2018 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, сентябрь 2018 г.), VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, май 2019 г.), V Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, сентябрь 2019 г.), 57 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Сургут, сентябрь 2019 г.), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии» (Москва, октябрь 2019; 2020; 2022; 2024 гг.), Ежегодной научно-практической конференции «Кардиология на марше!» (Москва, июнь 2020; 2023; 2024; 2025 гг.), XXIV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ России (Москва, май 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, октябрь 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, июнь 2021 г.), I Международном форуме геномных и биомедицинских технологий (Сургут, декабрь 2021 г.), IX Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, октябрь 2021 22 г.), IX Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, июнь 2022 г.), VI Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, июль 2022 г.), Конференции «Информационные технологии для персонализированной медицины» (Москва, август 2022г.), X Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Иркутск, сентябрь 2023 г.), 11-ой Московской

конференции по вычислительной молекулярной биологии (Москва, август 2023 г.), XI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Томск, июнь 2025 г.).

Полученные результаты и практические рекомендации диссертационной работы используются в клинической работе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». Материалы и выводы диссертации также используются в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и БУ ВО «Сургутский государственный университет» по программам последиplomной подготовки (ординатура, аспирантура, курсы повышения квалификации по специальности «кардиология»).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 15 статей, из них 14 – в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ (6 статей в перечне ВАК К1, 6 – в перечне ВАК К2, 2 – в перечне ВАК К3); из них 8 статей также опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus и 2 статьи – в Web of Science. Также получено одно свидетельство о государственной регистрации электронной базы данных в Реестре баз данных № 2024625229 «База данных для разработки клинико-генетической шкалы риска наступления ишемических событий у больных острым инфарктом миокарда» от 15.11.2024.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 339 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав (две главы с данными оригинальных исследований), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и иллюстративного материала. Список литературы представлен 378 источниками (из них – 102 российских и 276 – зарубежных). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 60 таблиц и 22 рисунков.

**Личный вклад автора.** Автором проводились набор и проспективное наблюдение за 529 больными ИМ, интерпретация данных инструментальных и лабораторных исследований, формирование электронных баз данных, биостатистическая обработка материала. Автором лично подготовлена рукопись диссертации. Совместно с научным консультантом и коллегами опубликованы научные статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, а также индексированных в международных системах цитирования – Scopus и Web of Science. Результаты диссертации соискателем доложены на международных конгрессах, всероссийских и региональных конференциях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал диссертационного исследования был собран в рамках четырех этапов (наблюдательные исследования – 1-3 этапы, рандомизированное сравнительное исследование – 4 этап), проведенных в Бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» – клинической базе Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» за период с 2014 по 2024 годы. Материал диссертации включает медицинские данные 529 больных ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ.

Объем выборки с мощностью 80 % и уровнем статистической значимости 5 %, рассчитанный с использованием метода M. Bland, величиной 529 больных ИМ является

достаточным для выполнения задач диссертационного исследования и отвечает требованиям современных нормативов статистического анализа к надежности и достоверности получаемых результатов. Первичная документация и материалы статистического анализа проверены и признаны достоверными.

Собранный клинический материал представлен в виде электронной базы данных в системе EXCEL 2010 (MICROSOFT, США). Комплексный биостатистический анализ данных выполнен в программном пакете STATISTICA 13.0 (TIBCO, США); SPSS 25.0 (IBM, США). Уровни значимости для отклонения нулевой гипотезы ( $p$ ) < 0,05 считали статистически достоверными. При попарном сравнении непрерывных и категориальных показателей использовались стандартные параметрические и непараметрические процедуры. Для выявления ассоциаций между переменными использовали корреляционный анализ, парциальный корреляционный анализ с введением дополнительных переменных. Сравнение категориальных данных проводили с использованием анализа таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ). Дополнительно изучено с использованием анализа кривых выживания Каплана-Мейера (log-rank test) влияние лечебных подходов на риски ишемических событий в ходе долгосрочного наблюдения больных. Оценку точности различных предикторов проводили на основе ROC-анализа. Анализ влияния установленных предикторов на первичные (клинические) и вторичные (суррогатные) конечные точки наблюдения проводили с использованием методов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, а также при построении предиктивных моделей машинного обучения (МО).

Общая схема диссертационного исследования, включившего наблюдательные исследования (1-3 этапа) и рандомизированное сравнительное исследование (4 этап) представлена на рисунке 1.

Последовательное включение пациентов на каждом этапе диссертационного исследования проводилось в строгом соответствии с критериями включения и невключения после подписания добровольного информированного согласия и разрешения обработки персональных данных. Форма ДИС была утверждена локальным этическим комитетом клинической базы – БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» – по месту выполнения научной работы (протокол заседания № 5 от 15.12.2014).

После поступления в клинику и заполнения медицинской документации, проведения стандартного клинического, лабораторного и электрокардиографического обследования, а также оказания неотложной помощи в приемном отделении, все 529 больных острым ИМ транспортировались в рентген-хирургический блок для проведения коронарной ангиографии (КАГ). КАГ выполнялась на рентгенологической установке «Allura FD 19» (PHILIPS, Нидерланды). Кровоток и результат проведенной коронарной реканализации оценивался с помощью шкалы TIMI. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий определяли с помощью шкалы SYNTAX. При остром ИМ с подъемом сегмента ST проводилась оценка степени развития коллатералей дистальнее окклюзии инфаркт-зависимых коронарных артерий (ИЗКА) из не-ИЗКА в участки, расположенные и кровоснабжающие зону ИМ по классификации Rentrop. После завершения процедуры КАГ в рамках ЧКВ пациентам в острой фазе ИМ были имплантированы голометаллические стенты, а также стенты с лекарственным

покрытием (паклитаксел, сиролимус, эверолимус, зотаролимус). При отсутствии целесообразности осуществления ЧКВ по решению мультидисциплинарной «кардиокоманды» больным ИМ выполнялась операция АКШ с использованием искусственного кровообращения. Левая внутренняя грудная артерия и большая подкожная вена использовались в качестве артериальных / венозных шунтов.

После выполнения реваскуляризации миокарда пациенты переводились в отделение анестезиологии и реанимации / палату интенсивной терапии, а затем в кардиологическое отделение, где получали базисную медикаментозную терапию в полном объеме. Как на госпитальном, так и амбулаторном этапе все лица принимали базисную медикаментозную терапию (ингибиторы АПФ / АРА II, бета-адренергические блокаторы, ДАТ, статины, нитраты, антикоагулянты и другие лекарственные средства по медицинским показаниям) в соответствии с клиническими рекомендациями.

После выписки из стационара осуществлялось амбулаторное наблюдение пациентов с регулярными плановыми визитами к врачам-исследователям БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» и мониторингом клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Пациенты имели среднюю и высокую приверженность (6-8 баллов по шкале Мориски-Грин) к плановой терапии при длительном амбулаторном наблюдении после перенесенного ИМ.

Риск наступления сердечно-сосудистой смерти на протяжении трех лет после индексного ИМ рассчитан по формуле шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) 2.0, далее – риск GRACE 2.0 (низкий риск  $\leq 10$  %, средний риск – 11-30 %, высокий риск  $\geq 31$  %). Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялось с использованием онлайн-калькулятора по формуле СКД-ЕРІ с дальнейшим определением стадий (С1 – С5) хронической болезни почек (ХБП). Выраженность коморбидности устанавливалась при подсчете значений индекса коморбидности по Charlson (Charlson Comorbidity Index), при  $\geq 3$  баллах коморбидность считалась высокой. Для оценки тяжести кровотечений на фоне применения антитромботической терапии применялась классификация BARC (Bleeding Academic Research Consortium) – от незначительного (тип 1) до фатального (тип 5) с учетом клинических и лабораторных характеристик. Для выявления типа личности D у больных ИМ использовалась российская версия опросника DS-14 (14-item Type D Scale). Приверженность к медикаментозной терапии оценивалась с использованием опросника Мориски-Грин (Morisky Medication Adherence Scale-8, MMAS-8). Клинически выраженная хроническая СН (КВ СН) была констатирована при манифестации ее клинических проявлений на уровне функционального класса II и / или стадии 2а и выше.

При проведении биохимического исследования сывороточные уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов, креатинина, глюкозы, гликированного гемоглобина, Лп(а), трансаминаз определены на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas (Швейцария).

<b>БОЛЬНЫЕ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (n = 529)</b>			
<b>НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>			<b>РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>
<p><b><u>ЭТАП 1 (2015-2024 гг.):</u></b> <b>218 больных ИМ</b></p> <p><u>Стационар:</u> - обследование и лечение - коллекция биообразцов - рискометрия</p> <p><u>3 года (36 месяцев):</u> - консультирование - ЭхоКГ, ККТА - вч-СРБ</p> <p><u>9 лет (108 месяцев):</u> - консультирование - генотипирование по <i>CYP2C19, KDR / VEGFR2</i> - регистрация событий</p>	<p><b><u>ЭТАП 2 (2016-2023 гг.):</u></b> <b>95 больных ИМ</b></p> <p><u>Стационар:</u> - обследование и лечение - оценка биомаркеров - рискометрия</p> <p><u>3 года (36 месяцев):</u> - консультирование - ЭхоКГ - вч-СРБ</p> <p><u>6 лет (72 месяца):</u> - консультирование - регистрация событий</p>	<p><b><u>ЭТАП 3 (2020-2024 гг.):</u></b> <b>88 больных ИМ</b></p> <p><u>Стационар:</u> - обследование и лечение - коллекция биообразцов - рискометрия</p> <p><u>3 года (36 месяцев):</u> - консультирование - оценка липидов крови - ЭхоКГ, ККТА</p> <p><u>4 года (48 месяцев):</u> - консультирование - оценка биомаркеров - регистрация событий</p>	<p><b><u>ЭТАП 4 (2014-2020 гг.):</u></b> <b>128 больных ИМ:</b></p> <p><u>1 - группа контроля (n=64)</u> <u>2 – группа фармакопротекции (n=64)</u></p> <p><u>Стационар:</u> - обследование и лечение - оценка биомаркеров - рискометрия</p> <p><u>1 год (12 месяцев):</u> - консультирование - ЭхоКГ - оценка биомаркеров - регистрация событий</p>

Рисунок 1 – Общая схема диссертационного исследования (1 – 4 этапы).

Сывороточные уровни NT-проBNP (тест-системы Roche Cobas, Швейцария), а также вч-ТнТ (тест-система Roche Elecsys, Швейцария) определялись методом иммуноферментного анализа в условиях клинико-диагностической лаборатории БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» на анализаторе для лабораторной экспресс-диагностики COBAS E411 (ROCHE, Швейцария); величины вч-СРБ определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (SIEMENS, Германия). Референсными считались уровни: вч-ТнТ – до 14 нг/мл; вч-СРБ – до 2,0 мг/л, NT-проBNP – до 125 пг/мл.

По результатам повторных ЭхоКГ во время долгосрочного наблюдения устанавливали наличие и выраженность структурно-функционального ремоделирования (ВСФР) ЛЖ. Определение ВСФР ЛЖ осуществлялось в соответствии с его ЭхоКГ-критериями: 1. снижение уровня ФВ ЛЖ менее 40 %; 2. наличие увеличения индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ на 20 % и более от исходных величин; 3. увеличение индекса конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ не менее чем 35 мл/м<sup>2</sup> (Flachskampf F.A. et al., 2011; Берштейн, Л.Л. и соавт., 2010). Диастолическая дисфункция ЛЖ в постинфарктном периоде устанавливалась по трем фенотипам: нарушенное расслабление, псевдонормальное или рестриктивное наполнение ЛЖ (Е.А. Слепухина и соавт., 2017). Локальную сократимость миокарда ЛЖ определяли по индексу нарушения локальной сократимости (ИНЛС) (Mollema S.A. et al., 2007; Ko J.S. et al., 2009).

Во время долгосрочного наблюдения за постинфарктными больными исследование компьютерной коронарной томографической ангиографии (ККТА) для морфологической оценки отдаленного атеросклеротического и / или тромботического поражения коронарных сосудов (коронарных артерий, коронарных стентов и коронарных / венозных шунтов) с использованием контраста осуществлялось на 256-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе «Revolution CT» (GENERAL ELECTRIC, США).

Пациентам дополнительно проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием кровотока периферических и брахиоцефальных артерий с оценкой интракраниального кровотока. Использовался ультразвуковой аппарат Logic С6 (GENERAL ELECTRIC, США). Наличие мультифокального атеросклероза (МФА) констатировали по показателям КАГ и / или ультразвукового доплеровского исследования брахиоцефальных и периферических артерий, при определении не менее чем в 2-х из них сосудистых стенозов  $\geq 30\%$ .

Регистрация в динамике постинфарктного наблюдения ишемических сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ), тромбоз коронарного стента или шунта с развитием ОКС, ОНМК по ишемическому типу (инсульт или транзиторная ишемическая атака), повторная симптом-обусловленная реваскуляризация миокарда, госпитализация по поводу острой или декомпенсированной хронической СН) осуществлялась посредством анализа медицинских карт пациентов в случаях повторной госпитализации после индексного ИМ в клинику, либо пациентами была предоставлена медицинская документация в случаях лечения в других медицинских организациях. Статус смерти лиц после ИМ фиксировался по территориальной базе данных полисов медицинского страхования,

причина смерти уточнялась в патологоанатомических службах медицинских организаций по месту проживания.

**Характеристика и дизайн первого этапа диссертационного исследования.** В одноцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование последовательно включено на протяжении 2015-2020 гг. с проспективным наблюдением до 2024 года 218 больных острым ИМ на этапе поступления в приемное отделение клиники. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 9 лет (108 месяцев: 2015-2024 гг.).

*Критерии включения:* острый инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ; первые 24 часа от начала болевого синдрома.

*Критерии не включения:* тромбоз стента на госпитальном этапе лечения; противопоказания к приему статинов и ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов; беременность и лактация у женщин; злокачественное онкологическое заболевание; инфицированность вирусом иммунодефицита человека, отказ пациента от участия в исследовании.

Фибринолитическая терапия четырьмя разрешенными в отечественной практике фибринолитическими средствами (проурокиназа, фортеплаза, альтеплаза, тенектеплаза) проводилась на догоспитальном этапе 59 (27 %) больным ИМ с подъемом сегмента ST. После клинического осмотра и подготовки все больные были транспортированы в рентген-хирургический блок для выполнения КАГ с последующим решением вопроса о проведении ЧКВ или АКШ (ЧКВ – 206 (94 %); АКШ – 12 (6 %)).

Ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов в рамках ДАТ больным в острой фазе ИМ были назначены в нагрузочной дозе в первые сутки: на этапе транспортировки бригадой скорой медицинской помощи клопидогрел в дозе 300 мг или тикагрелор – 180 мг, в рентген-хирургическом блоке при проведении ЧКВ имел место дополнительный прием клопидогрела в дозе 300 мг однократно для лиц, принимавших клопидогрел на догоспитальном этапе. Затем все пациенты со вторых суток стационарного лечения ИМ и на протяжении двенадцати месяцев амбулаторной терапии получали клопидогрел в дозе 75 мг или тикагрелор – 180 мг в сутки наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК, 75-100 мг в сутки) перорально. Ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов более 12 месяцев пациентам не назначались. Пациентам с сопутствующей ФП, назначалась тройная антитромботическая терапия (прием перорального антикоагулянта (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) с АСК и клопидогрелом) с последующей отменой АСК и переходом на двойную антитромботическую терапию (прием перорального антикоагулянта с клопидогрелом). Также наблюдаемые лица в рамках госпитального лечения получали статины в высоких дозах (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут), затем 116 (53 %) лиц продолжали на амбулаторном этапе получать в рамках базисной терапии статины в высоких дозах (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут) не менее 12 месяцев, 102 (47 %) пациента принимали после выписки статины в низких дозах (аторвастатин 10-20 мг/сут или розувастатин 5-10 мг/сут).

Всем 218 больным ИМ проводились молекулярно-генетические исследования: определение генотипов \*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2 (rs4244285), \*1/\*3 (rs4986893), \*1/\*17, \*17/\*17 (rs12248560) гена *CYP2C19*, а также rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* методом

аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «Real-Time CFX96 Touch» (производитель Bio-Rad Laboratories, США). Были определены замены одиночных нуклеотидов гена *CYP2C19*: 681 G>A \*2 (Pro227Pro), 636 G>A \*3 (Trp212X), -806 C>T \*17; гена *KDR / VEGFR2*: валин на изолейцин в позиции 297 седьмого экзона (val297ile).

При оценке исходов первого этапа диссертационного исследования первичной считали комбинированную конечную точку (ККТ), включившую ишемические сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС (НС или ИМ), тромбоз коронарного стента или шунта с развитием ОКС, ОНМК по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда), зарегистрированные у постинфарктных пациентов на протяжении 9 лет (108 месяцев) наблюдения.

Вторичными (суррогатными) конечными точками (медиана наблюдения – 3 года (36 [17; 45] месяцев) у постинфарктных больных считали случаи развития ВСФР ЛЖ по данным ЭхоКГ; случаи значимого атеросклеротического и / или тромботического поражения ствола ЛКА и / или коронарных сосудов (артерий, стентов и артериальных / венозных шунтов) по данным ККТА; случаи повышения сывороточных уровней вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (SIEMENS, Германия).

**Характеристика и дизайн второго этапа диссертационного исследования.** В одноцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование включено 95 больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в приемное отделение клиники в 2016-2017 гг. с проспективным наблюдением до 2023 года.

*Критерии включения:* острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ; начало болевого синдрома до 3 часов.

*Критерии невключения:* беременность и лактация у женщин; злокачественное онкологическое заболевание; инфицированность вирусом иммунодефицита человека, отказ пациента от участия в исследовании.

Фибринолитическая терапия проводилась на догоспитальном этапе двум (2 %) больным ИМ с подъемом сегмента ST. На этапе стационара клиники у всех 95 пациентов с острым ИМ (до 3 часов) при поступлении, а также через 24 часа после оперативного лечения (ЧКВ – 89 (94 %); АКШ – 6 (6 %)) определялись методом иммуноферментного анализа сывороточные уровни вч-ТнТ, миоглобина (тест-система Roche Elecsys, Швейцария), и качественным методом сБСЖК (экспресс-тест «КардиоБСЖК», НПО «БиоТест», Россия). Референсными считались значения вч-ТнТ – до 14 нг/мл; миоглобина у мужчин – 28-72 мкг/мл, у женщин – 25-58 мкг/мл; сБСЖК – до 10 нг/мл. Превышения референсных значений расценивались как повышенные уровни этих молекулярно-биологических маркеров.

После выписки из стационара все больные наблюдались у врача-кардиолога в консультативном кардиологическом отделении клиники. В процессе амбулаторного наблюдения (медиана наблюдения – 6 лет: 72 [70; 82] месяца) после индексного ИМ у пациентов регистрировались ишемические сердечно-сосудистые события, включая сердечно-сосудистую смерть, повторный ОКС, повторную реваскуляризацию миокарда, ОНМК ишемического типа. Первичной считали ККТ, включившую все перечисленные выше ишемические события. Вторичными (суррогатными) конечными точками

(медиана наблюдения – 3 года: 36 [18; 63] месяцев) у постинфарктных больных считали случаи развития ВСФР ЛЖ по данным ЭхоКГ; случаи повышения сывороточных уровней вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л.

**Характеристика и дизайн третьего этапа диссертационного исследования.** В одноцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование последовательно включено на протяжении 2020 года с проспективным наблюдением до 2024 года 88 больных ИМ, которые проходили курс стационарного и амбулаторного лечения в клинике.

*Критерии включения:* острый инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ; первые 24 часа от начала болевого синдрома.

*Критерии не включения:* непереносимость гиполипидемических препаратов; беременность и лактация у женщин; злокачественное онкологическое заболевание, инфицированность вирусом иммунодефицита человека; отказ пациента от участия в исследовании.

Фибринолитическая терапия проводилась 12 (14 %) больным ИМ с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе. Далее в клинике пациентам экстренно выполнялась реваскуляризация миокарда (ЧКВ – 79 (90 %); АКШ – 9 (10 %)).

В приемном отделении клиники проводился однократный забор венозной крови (1-24 часа от начала ИМ) с последующим определением сывороточных уровней биомаркеров. Уровни белка PCSK9 с использованием иммуноферментной тест-системы BioVendor Laboratory Medicine (Чехия). Также были определены иммуноферментным методом уровни биомаркеров миокардиального стресса: ST2 (тест-система Presage ST2, Critical Care Diagnostics, США), копептин (тест-система Human EIA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, США); уровни биомаркера ремоделирования ВММ – ММП-9 – и биомаркера фиброза миокард – галектина-3 (тест-системы Invitrogen Human ELISA Kit, ThermoFisher Scientific, США).

По клиническим рекомендациям (Ежов М.В. и соавт., 2023) целевыми уровнями триглицеридов считались менее 1,7 ммоль/л, ХС ЛВП более 1,0 ммоль/л, ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, с учетом перенесенной всеми 529 больными сердечно-сосудистой катастрофы – ИМ. Расчет значений Tус-индекса выполнен по формуле:  $[\ln(\text{триглицериды, ммоль/л} \times \text{глюкоза, ммоль/л натощак}) / 2]$  (Simental-Mendía L.E. et al., 2008). Уровни Лп(а) более 50 мг/дл считали ассоциированными с увеличением сердечно-сосудистого риска (Воевода М.И., Ежов М.В. и соавт., 2024).

После выписки из стационара все больные наблюдались у врача-кардиолога в консультативном кардиологическом отделении клиники на протяжении 4 лет (48 месяцев) после индексного ИМ.

При оценке исходов в третьем наблюдательном исследовании первичной считали ККТ, включившую сердечно-сосудистую смерть, госпитализации по поводу острой / декомпенсированной хронической СН, повторный ОКС, повторную реваскуляризацию миокарда, ОНМК ишемического типа на протяжении 4 лет (48 месяцев) наблюдения. Вторичными (суррогатными) конечными точками (медиана наблюдения – 3 года: 36 [16; 40] месяцев) считали случаи развития ВСФР ЛЖ по данным ЭхоКГ; случаи значимого атеросклеротического и / или тромботического поражения ствола ЛКА и / или

коронарных сосудов (артерий, стентов и артериальных / венозных шунтов) по данным ККТА проспективного амбулаторного наблюдения.

**Характеристика и дизайн четвертого этапа диссертационного исследования.**

В одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование (для решения седьмой задачи диссертации) вошли 128 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которые были последовательно включены в первые сутки от начала болевого синдрома на этапе поступления в приемное отделение клиники за период с 2014 по 2020 гг. Сроки проведения исследования – 12 месяцев от начала ИМ. Рандомизация пациентов в группы исследования на этапе приемного отделения проводилась методом «запечатанных» конвертов.

*Критерии включения:* острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST до 12 часов от начала болевого синдрома; успешное интервенционное лечение инфаркт-зависимых коронарных артерий.

*Критерии исключения:* жизнеугрожающие / гемодинамически нестабильные желудочковые или предсердные нарушения ритма и проводимости сердца при поступлении в стационар или купированные на догоспитальном этапе; полная блокада ножек пучка Гиса при поступлении в стационар; имплантированные водители ритма сердца; нарушения функции синусового узла; выраженная острая СН (классы Killip III или IV); систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений менее 60 ударов в мин.; противопоказания к применению статинов, бета-адренергических блокаторов; беременность и период лактации у женщин; отказ пациента от участия в исследовании.

Фибринолитическая терапия проводилась 45 (35 %) больным ИМ с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе.

В первую группу (группа контроля) включено 64 лица с ИМ, которые в рамках базисной терапии принимали аторвастатин 80 мг на стационарном этапе ( $10 \pm 2$  суток), затем (40-80) мг/сут на протяжении 12 месяцев после перенесенного ИМ. Также пациенты первой группы получали сукцинат метопролола в таблетированной форме (25-200 мг/сут) на стационарном ( $10 \pm 2$  суток) и в постинфарктном (12 месяцев) периоде в рамках амбулаторного наблюдения в консультативном кардиологическом отделении клиники.

Во вторую группу (группа фармакопротекции миокарда) включены 64 больных ИМ, которым при поступлении на этапе приемного отделения однократно введена внутривенная инъекция метопролола тартрата (5-10 мг в растворе объемом 5-10 мл) под контролем гемодинамических показателей перед проведением ЧКВ ИЗКА. Далее пациенты получали пероральный сукцинат метопролола в таблетированной форме (25-200 мг/сут) на стационарном ( $10 \pm 2$  суток) и постинфарктном (12 месяцев) этапах, а также получали аторвастатин 80 мг/сут на госпитальном этапе и 40-80 мг при амбулаторном наблюдении на протяжении одного года.

Всем больным ИМ была исходно выполнена эхокардиография на 3-5 сутки ( $\geq 72$  часов) после ЧКВ ИЗКА и повторно через 12 месяцев для оценки критериев ВСФР ЛЖ.

Оценка сывороточных уровней вч-ТнТ, NT-proBNP при поступлении больных в стационар, далее уровни NTproBNP оценивались через 12 месяцев по завершению наблюдения.

В процессе амбулаторного наблюдения у пациентов после индексного ИМ регистрировались ишемические сердечно-сосудистые события (1 год: 12 месяцев), включая сердечно-сосудистую смерть, госпитализации по поводу острой / декомпенсированной хронической СН, повторный ОКС, повторную симптом-обусловленную реваскуляризацию миокарда, ОНМК ишемического типа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Анализ клинических показателей, лечебных подходов и постинфарктного прогноза у больных с различными генотипами rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*

Характеристика клинико-anamnestических данных у постинфарктных пациентов с различными генотипами rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические показатели 218 больных ИМ в зависимости от носительства генотипов rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*

Показатели	Все пациенты, n=218	С/С rs2305948 <i>KDR / VEGFR2</i> , n=142	С/Т и Т/Т rs2305948 <i>KDR / VEGFR2</i> , n=76	p <sub>1-2</sub>
Женщины, n (%)	49 (23)	33 (23)	16 (21)	0,425
Возраст, лет, M ± SD	57,7 ± 9,9	57,4 ± 9,7	58,2 ± 10,3	0,591
Подъем сегмента ST на ЭКГ, n (%)	148 (68)	93 (66)	55 (72)	0,302
Классы Killip III-IV, n (%)	6 (3)	3 (2)	3 (4)	0,431
Вовлечение боковой стенки ЛЖ, n (%)	79 (36)	55 (39)	24 (32)	0,296
ИМ в анамнезе, n (%)	30 (14)	18 (13)	12 (16)	0,523
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	147 (67)	101 (71)	46 (61)	0,112
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	52 (24)	39 (28)	13 (17)	0,060
Артериальная гипертензия, n (%)	179 (82)	114 (80)	65 (86)	0,220
ХБП, стадии ≥ С3а, n (%)	74 (34)	56 (39)	18 (24)	<b>0,020</b>
Индекс коморбидности по Charlson, Me [25%; 75%]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	3 [1; 4]	<b>0,001</b>

Определено, что у пациентов с генотипом С/С rs2305948 в отличие от генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* статистически значимо чаще верифицировалась ХБП стадии ≥ С3а, при этом значения индекса коморбидности по Charlson у них были ниже.

У 218 пациентов при долгосрочном наблюдении (9 лет) имело место наступление следующих ишемических событий: сердечно-сосудистая смерть – 31 (14 %) случаев, повторный ОКС – 59 (27 %) случаев, тромбоз коронарного стента или шунта с развитием ОКС – 11 (5 %) случаев, повторная реваскуляризация миокарда – 70 (32 %) случаев, ОНМК по ишемическому типу – 7 (3 %), ККТ – 115 (53 %) случаев.

В таблице 2 отражены результаты многофакторного анализа с применением метода бинарной логистической регрессии.

Определено, что на наступление сердечно-сосудистой смерти при долгосрочном наблюдении прямо влияли индекс коморбидности по Charlson и генотипы С/Т и Т/Т

rs2305948 гена *KDR* / *VEGFR2*. Наступление ККТ (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного стента или шунта с развитием ОКС, ОНМК по ишемическому типу, повторная реваскуляризация миокарда) прямо определялось индексом коморбидности по Charlson и носительством генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR* / *VEGFR2*, возрастом, наличием 2-х и 3-х сосудистого поражения коронарных артерий, значимым поражением ствола ЛКА и обратно – лечением высокими дозами статинов не менее 12 месяцев от начала ИМ.

Далее построена модель МО по прогнозированию ККТ (9 лет: 108 месяцев). На первом этапе изучаемые данные больных ИМ прошли предварительную обработку и были разделены на обучающие и тестовые наборы в соотношении 75 : 25 % для обучения и проверки. Чтобы выбрать лучшую модель, обучены и протестированы следующие алгоритмы МО: градиентный бустинг (CatBoost и LightGBM), случайный лес, логистическая регрессия и подход AutoML. Таким образом, модель CatBoost, обученная на девяти признаках (ROC AUC = 0,81), была выбрана для дальнейшего анализа пациентов с ИМ.

Таблица 2 – Модели бинарной логистической регрессии по оценке влияния клинических, ангиографических, генетических и фармакопротективных факторов на постинфарктные исходы

Исходы	Независимые переменные	Exp (B)	95% ДИ	p
Сердечно-сосудистая смерть	Использование стентов с лекарственным покрытием	0,51	0,15-1,77	0,288
	Лечение высокими дозами статинов	1,24	0,37-4,14	0,731
	Индекс коморбидности по Charlson	2,01	1,56-2,58	<b>&lt;0,001</b>
	Инфаркт миокарда в анамнезе	2,61	0,81-8,42	0,108
	Генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 <i>KDR</i> / <i>VEGFR2</i>	2,82	1,11-7,19	<b>0,030</b>
ККТ	Использование стентов с лекарственным покрытием	0,92	0,39-2,17	0,854
	Лечение высокими дозами статинов	0,26	0,13-0,53	<b>&lt;0,001</b>
	Индекс коморбидности по Charlson	1,34	1,06-1,69	<b>0,014</b>
	Генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 <i>KDR</i> / <i>VEGFR2</i>	2,10	1,06-4,15	<b>0,034</b>
ККТ	Возраст	1,05	1,01-1,08	<b>0,009</b>
	Наличие 2-х и 3-х сосудистого поражения коронарных артерий	2,58	1,37-4,88	<b>0,003</b>
	Генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 <i>KDR</i> / <i>VEGFR2</i>	2,30	1,17-4,48	<b>0,015</b>
	Лечение высокими дозами статинов	0,23	0,12-0,43	<b>&lt;0,001</b>
	Значимое поражение ствола ЛКА	2,16	1,42-3,29	<b>&lt;0,001</b>

Как показано на рисунке 2 девять признаков ранжированы от наиболее важного (сверху) до наименее важного (снизу). Для анализа важности признаков выбран метод SHAP, поскольку он оценивает вклад выбранных признаков в производительность модели, а также учитывает кооперативный эффект других признаков на риск развития ККТ. Более высокое значение SHAP для признака указывает на более высокий риск ККТ. Количество признаков в модели МО определяли с помощью метода sequential forward selection. Видно, что наиболее важным признаком является прием статинов в

низких или высоких дозах (не менее 12 месяцев), при этом генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR* / *VEGFR2* оказались четвертым по важности признаком, соответствующим более высокому риску наступления ККТ. Другими важными признаками явились индекс коморбидности, выраженность поражения коронарных артерий (от однососудистого к трехсосудистому), вовлечение в ИМ боковой стенки ЛЖ, АКШ или ЧКВ в острой фазе ИМ, индекс массы тела (ИМТ и пол.)

Сопоставление полученных результатов с другими предиктивными моделями МО выявило сходство в отношении клинических и инструментальных показателей. Так, в исследовании F. D'Ascenzo et al. (2021) следующие значимые факторы риска ишемических сердечно-сосудистых событий оказались аналогичными: коморбидность, полная реваскуляризация миокарда, высокодозная статинотерапия. В модели МО Jeong J.H. et al. (2024) выявили следующие 10 главных предикторов: использование статинов при выписке, мужской пол, ИМТ, использование ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при ЧКВ, продолжительность госпитального лечения, выраженность коронарного поражения, NT-proBNP, ОХС, время «дверь – баллон» и тропонин I. Модель МО J. Wang et al. (2022) также выявила возраст и АКШ в качестве важных факторов риска.

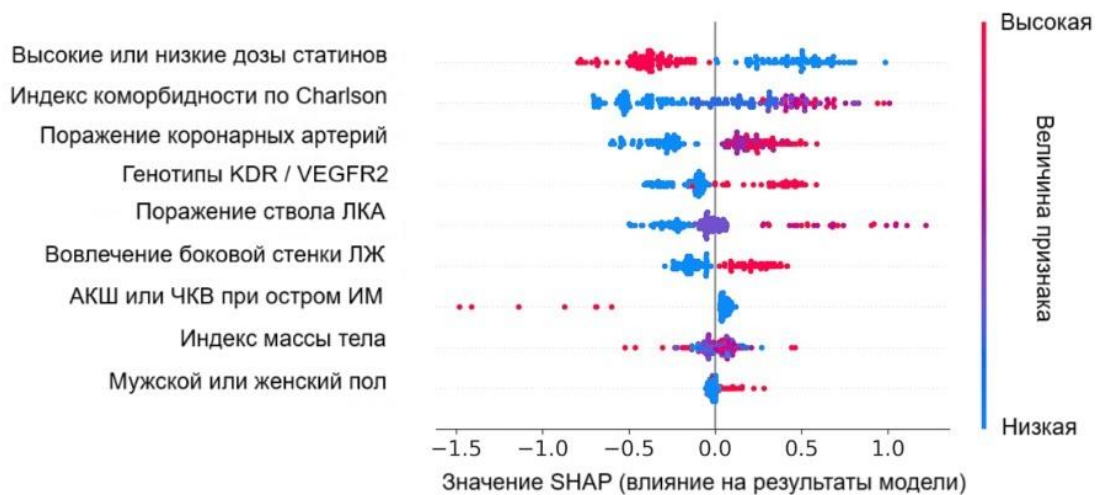


Рисунок 2 – График важности признаков по методу SHAP для модели Catboost, построенный на основе 9 признаков

Далее проведен анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR* / *VEGFR2*, состояния коллатерального коронарного кровотока, а также интенсивности статинотерапии с развитием ВСФР ЛЖ (3 года: 36 месяцев) и наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении (9 лет: 108 месяцев) у 51 больного ИМ с подъемом сегмента ST из общей выборки 218 пациентов с ИМ. В зависимости от степени развития коллатерального коронарного кровотока, оцененного по классификации К. Р. Rentrop и соавт., все пациенты с ИМ были разделены на две группы: 0-1 балл – группа 1 со слаборазвитыми коронарными коллатеральными (n = 25), 2-3 балла – группа 2 с высокоразвитыми коронарными коллатеральными (n = 26). Далее больные ИМ проходили курс стационарного обследования и лечения в клинике и были выписаны для последующего амбулаторного наблюдения.

Клиническая характеристика с исходами обследованных больных ИМ представлена в таблице 3. На этапе стационарного обследования установлено, что обе группы пациентов не различались по клинико-анамнестическим показателям. При этом в первой группе со слабо развитыми коронарными коллатералиями выявлено статистически значимо большее количество лиц с многососудистым коронарным поражением, ХБП (стадии  $\geq$  С3а), а также генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* в сравнении с больными второй группы, имеющими высокоразвитые коронарные коллатерали на этапе острого ИМ. Следует отметить, что в первой группе лиц, наряду с 18 (72 %) выявленными гетерозиготными (С/Т) и гомозиготными (Т/Т) генотипами rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*, было также определено 7 (28 %) случаев с гомозиготным генотипом С/С, а во второй группе вместе с 5 (19 %) генотипами С/Т и Т/Т был выявлен 21 (81 %) случай с гомозиготным генотипом С/С rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*.

Таблица 3 – Клинико-анамнестические, инструментальные и генетические показатели и исходы у обследованных больных ИМ

Показатели, n (%)	Группа 1, n = 25	Группа 2, n = 26	$\chi^2$	p
Стационарный этап – острый ИМ				
Женщины	4 (16)	4 (15)	0,01	0,952
Возраст < 50 лет	2 (8)	3 (12)	2,16	0,141
Базисная терапия в анамнезе	6 (24)	10 (39)	1,24	0,260
ИМ передней стенки ЛЖ	12 (48)	10 (39)	0,47	0,492
Классы Killip III – IV	0 (0)	1 (4)	0,98	0,322
Болевой синдром до 3-х часов	18 (72)	22 (85)	1,20	0,274
Тромболизис до ЧКВ	6 (24)	6 (23)	0,02	0,879
Трехсосудистое коронарное поражение	18 (72)	10 (39)	5,79	<b>0,016</b>
Артериальная гипертензия	22 (88)	21 (81)	0,50	0,478
Сахарный диабет 2 типа	5 (20)	6 (23)	0,70	0,789
ХБП, стадии $\geq$ С3а, n (%)	5 (20)	0 (0)	5,77	<b>0,016</b>
Мультифокальный атеросклероз	17 (65)	19 (73)	0,16	0,691
С/Т и Т/Т rs2305948 <i>KDR / VEGFR2</i>	18 (72)	5 (19)	14,3	<b>&lt;0,001</b>
Амбулаторный этап – постинфарктный период				
Высокодозные статины	8 (32)	15 (58)	3,40	0,066
ВСФР ЛЖ	16 (64)	8 (31)	8,4	<b>0,038</b>
ККТ	22 (88)	5 (19)	24,2	<b>&lt;0,001</b>

При анализе постинфарктных показателей определено, что сопоставимые доли обеих групп без значимого межгруппового различия пациентов в рамках базисной медикаментозной терапии принимали статины в высоких дозах (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут) не менее 12 месяцев от начала ИМ со средней и высокой приверженностью (6-8 баллов по шкале Мориски-Грин). Важно отметить, что частота развития ВСФР ЛЖ на протяжении 3 лет (36 месяцев) и ККТ на протяжении 9 лет (108 месяцев) оказалась статистически значимо выше в группе 1 в сравнении с группой 2.

В таблице 4 представлена характеристика лабораторных и инструментальных показателей на стационарном этапе лечения острого ИМ и на постинфарктном этапе (3 года: 36 месяцев) у обеих групп наблюдаемых пациентов.

Как показано, размер зоны ИМ, который с использованием ЭхоКГ оценивался по величинам ИНЛС ЛЖ, оказался отчетливо большим в группе 1 со слаборазвитыми коронарными коллатеральными по сравнению с группой 2, имеющей высокоразвитые коллатерали в зоне ИМ, как в острой фазе, так и в постинфарктном периоде при формировании уже зоны миокардиофиброза. Дополнительным показателем, отражающим «биохимический» размер зоны ИМ, оказался существенно более высокий уровень тропонина Т в группе 1 по отношению к группе 2 при поступлении пациентов в клинику (тенденция к статистической значимости,  $p = 0,092$ ).

На постинфарктном этапе все эхокардиографические параметры ВСФР ЛЖ (ИКДО<sub>2</sub> ЛЖ, ИКСО<sub>2</sub> ЛЖ, ФВ<sub>2</sub> ЛЖ) оказались статистически значимо выше в первой группе по сравнению со второй группой, что соответствует более высокой частоте ВСФР ЛЖ у лиц первой группы 16 (64 %) против второй группы 8 (31 %).

Таблица 4 – Эхокардиографические и лабораторные показатели у больных ИМ в динамике наблюдения (3 года: 36 месяцев)

Показатели, Ме [25 %; 75 %]	Группа 1, n = 25	Группа 2, n = 26	p
Эхокардиографические показатели			
ИНЛС <sub>1</sub> ЛЖ, ед.	1,19 [1,06; 1,25]	1,00 [1,00; 1,13]	<b>0,011</b>
ИНЛС <sub>2</sub> ЛЖ, ед.	1,25 [1,06; 1,31]	1,03 [1,00; 1,13]	<b>0,044</b>
ИКДО <sub>1</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	70 [58; 76]	59 [58; 69]	0,199
ИКДО <sub>2</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	76 [67; 86]	60 [56; 71]	<b>0,004</b>
ИКСО <sub>1</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	32 [27; 45]	27 [23; 35]	<b>0,044</b>
ИКСО <sub>2</sub> ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	40 [35; 49]	27 [22; 40]	<b>0,006</b>
ФВ <sub>1</sub> ЛЖ, %	49 [45; 56]	56 [47; 60]	0,145
ФВ <sub>2</sub> ЛЖ, %	45 [40; 52]	58 [49; 60]	<b>0,002</b>
Лабораторные показатели			
ТнТ-ПО, нг/л	82 [29; 282]	50 [16; 79]	0,092
вч-СРБ, мг/л	9,56 [4,01; 17,80]	1,86 [0,92; 2,78]	<b>&lt;0,001</b>

С выраженностью постинфарктной зоны фиброза миокарда и структурно-функционального ремоделирования ЛЖ через 3 года (36 месяцев) также коррелирует статистически значимо более высокая активность миокардиального воспаления у больных группы 1 в сравнении с группой 2, которую мы оценивали по уровням вч-СРБ.

Дополнительно установлена прямая связь между генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* и формированием ВСФР ЛЖ на протяжении 36 месяцев ( $p < 0,001$ ), а также наступлением ККТ на протяжении 108 месяцев ( $p < 0,001$ ) у наблюдаемых больных ИМ. Также установлена обратная ассоциация между ККТ и лечением тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами ( $p < 0,001$ ).

Таблица 5 – Результаты многофакторного анализа по оценке влияния клинических, генетических, инструментальных и лечебных факторов и лечения на постинфарктные исходы

№ модели	Исход	Независимые переменные	Exp (B)	95 % ДИ	p
1	ВСФР ЛЖ	Артериальная гипертензия	11,03	1,11-109,4	<b>0,037</b>
		ВКК по Rentrop (2-3 балла)	0,22	0,06-0,82	<b>0,024</b>
		Женский пол	0,19	0,03-1,19	0,076
		Трехсосудистое коронарное поражение	2,81	1,38-5,75	<b>0,005</b>

№ модели	Исход	Независимые переменные	Exp (B)	95 % ДИ	p
2	ККТ	Лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами	0,03	0,02-0,41	<b>0,008</b>
		Трехсосудистое коронарное поражение	3,16	1,16-8,66	<b>0,025</b>
		Генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 гена <i>KDR / VEGFR2</i>	5,47	1,12-26,69	<b>0,036</b>
3	ККТ	Индекс коморбидности по Charlson	1,98	1,03-3,82	<b>0,041</b>
		ВКК по Rentrop (2-3 балла)	0,03	0,01-0,16	<b>&lt;0,001</b>

Далее по результатам бинарной логистической регрессии (таблица 5) установлено, что на развитие ВСФР ЛЖ у пациентов при амбулаторном наблюдении (3 года: 36 месяцев) прямо влияла АГ, исходное трехсосудистое коронарное поражение и обратно влияло наличие высокоразвитых коронарных коллатералей в зоне ИМ.

При этом наступление ККТ на протяжении 9 лет (108 месяцев) прямо определялось индексом коморбидности по Charlson, генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2*, исходным трехсосудистым коронарным поражением и обратно – наличием высокоразвитых коронарных коллатералей в зоне ИМ, а также стационарным и амбулаторным лечением наблюдаемых больных тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов (12 месяцев от начала ИМ).

#### **Анализ клинической значимости полиморфизма гена *CYP2C19* в лечении и прогнозе у больных инфарктом миокарда**

В таблице 6 представлены результаты исследования различных генотипов *CYP2C19* у наблюдаемых 218 больных ИМ. Как видно из представленной ниже таблицы, наиболее частыми отличными от «диких» генотипов оказались генотипы *CYP2C19*\*2 (\*1/\*2) – 25 %, *CYP2C19*\*17 (\*1/\*17) – 23 %, *CYP2C19*\*17 (\*17/\*17) – 14 %.

Таблица 6 – Частоты генотипов *CYP2C19* у 218 больных ИМ

Генотипы	n (%)
<i>CYP2C19</i> *2: *1/*1 – генотип с нормальной функцией *1/*2 – гетерозигота LoF *2/*2 – гомозигота LoF	161 (74) 55 (25) 2 (1)
<i>CYP2C19</i> *3: *1/*1 — генотип с нормальной функцией *1/*3 — гетерозигота LoF	213 (98) 5 (2)
<i>CYP2C19</i> *17: *1/*1 — генотип с нормальной функцией *1/*17 — гетерозигота GoF *17/*17 — гомозигота GoF	136 (62) 51 (23) 31 (14)
Все LoF гена <i>CYP2C19</i> (*1/*2, *2/*2, *1/*3)	61 (28)
Все GoF гена <i>CYP2C19</i> (*1/*17, *17/*17)	82 (38)
Все LoF + GoF гена <i>CYP2C19</i>	129 (59)

Далее (таблица 7) проанализированы и выявлены статистически значимые ассоциации генотипов *CYP2C19*\*17 (\*1/\*17, \*17/\*17) со значимым поражением коронарных артерий и ствола ЛКА, ОХС, перенесенным ранее ИМ, наличием типа личности D (тенденция к статистической значимости,  $p = 0,053$ ) у больных ИМ.

Наличие генотипа *CYP2C19*\*3 (\*3/\*3) у наблюдаемых лиц было прямо сопряжено с нормальной СКФ ( $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).

Таблица 7 – Ассоциации генотипов *CYP2C19* с клиническими показателями у пациентов с ИМ на этапе стационарного лечения

Генотипы	Показатели	$\chi^2$ , r	p
<i>CYP2C19</i> *17 (*17/*17)	ЗПКА или ЗП СЛКА	$\chi^2 = 6,1$	<b>0,016</b>
<i>CYP2C19</i> *17 (*1/*17 + *17/*17)	ИМ в анамнезе	$\chi^2 = 6,8$	<b>0,009</b>
<i>CYP2C19</i> *17 (*1/*17 + *17/*17)	Тип личности D	$\chi^2 = 3,7$	0,053
<i>CYP2C19</i> *17 (*1/*17 + *17/*17)	ОХС	r = -0,2	<b>0,026</b>
<i>CYP2C19</i> *3 (*3/*3)	СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	$\chi^2 = 4,8$	<b>0,028</b>

Для определения факторов, влияющих на ККТ в отдаленном постинфарктном периоде (9 лет) в общей когорте 218 больных ИМ, проведен многофакторный регрессионный анализ (Таблица 8). Установлено, что риск наступления ККТ увеличивают: выраженная коморбидность – в 1,5 раза, генотипы с замедленной метаболизирующей функцией (loss of function, LoF) гена *CYP2C19* (\*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3) – в 2 раза, генотипы с ускоренной метаболизирующей функцией (gain of function, GoF) гена *CYP2C19* (\*1/\*17, \*17/\*17) – в 2,5 раз; при этом прием тикагрелора снижает риск комбинированного исхода в постинфарктном периоде на 70 %.

Таблица 8 – Анализ бинарной логистической регрессии влияния клинических факторов и генотипов *CYP2C19* на ККТ у лиц в постинфарктном периоде (9 лет: 108 месяцев)

Факторы	Exp (B)	95 % ДИ для Exp (B)	p
Индекс коморбидности по Charlson	1,5	1,2 – 1,8	0,001
Генотипы LoF гена <i>CYP2C19</i>	2,0	1,0 – 3,9	0,049
Генотипы GoF гена <i>CYP2C19</i>	2,5	1,3 – 4,7	0,004
Лечение тикагрелором	0,3	0,2 – 0,7	0,003

Дополнительно изучены с использованием анализа кривых выживания Каплана-Мейера (log-rank test) эффекты ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов по снижению относительного риска (ОР) ишемических событий на протяжении 108 месяцев наблюдения (9 лет) у лиц-носителей генотипов LoF гена *CYP2C19* (\*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3). Так, установлены более выраженные эффекты тикагрелора в сравнении с клопидогрелом по снижению ОР повторного ОКС (Рисунок 3) на 29 % (7 % против 36 %, p = 0,036, соответственно). В это же время, у больных с носительством генотипов GoF гена *CYP2C19* (\*1/\*17, \*17/\*17) тикагрелор оказался значимо эффективнее клопидогрела по снижению ОР сердечно-сосудистой смерти на 23 % (0 % против 23 %, p = 0,019, соответственно) и по уменьшению ОР повторного ОКС на 19 % (15 % против 34 %, p = 0,047, соответственно).

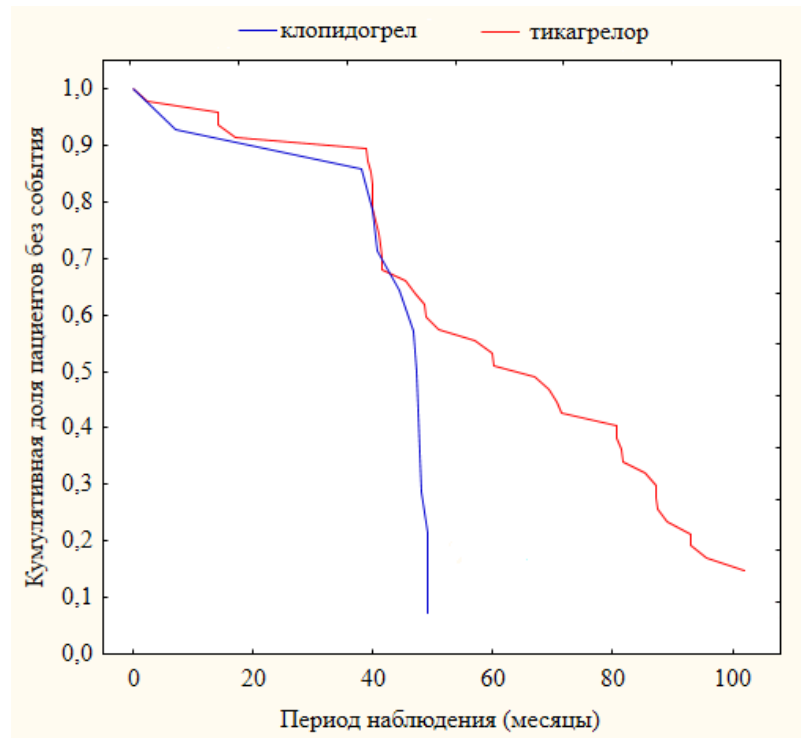


Рисунок 3 – Кривые выживания Каплана-Мейера (ишемическое событие – повторный ОКС, период наблюдения – 108 месяцев после индексного ИМ) у больных с носительством генотипов LoF *CYP2C19* (\*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3) в зависимости от приема ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов

Среди пациентов, получавших тикагрелор, в четырех случаях (8 %) отмечалась интермиттирующая одышка, в одном случае (2 %) – брадикардия. Следует отметить, что не были обнаружены различия в частоте указанных выше кровотечений между группами пациентов, принимавших клопидогрел либо тикагрелор (10 % против 17 %,  $\chi^2 = 1,9$ ,  $p = 0,167$ , соответственно). Все перечисленные кровотечения были незначительными (тип 1 по шкале BARC) и не требовали дополнительного обследования, госпитализации или деэскалации антитромбоцитарной терапии.

Далее построена модель МО по прогнозированию ККТ (9 лет: 108 месяцев) на основании клинических показателей и генотипов *CYP2C19*. Сводный график метода SHAP для модели CatBoost, обученной на 7 признаках (ROC AUC = 0,72) иллюстрирует влияние различных предикторов на ККТ в течение 9 лет (Рисунок 4).

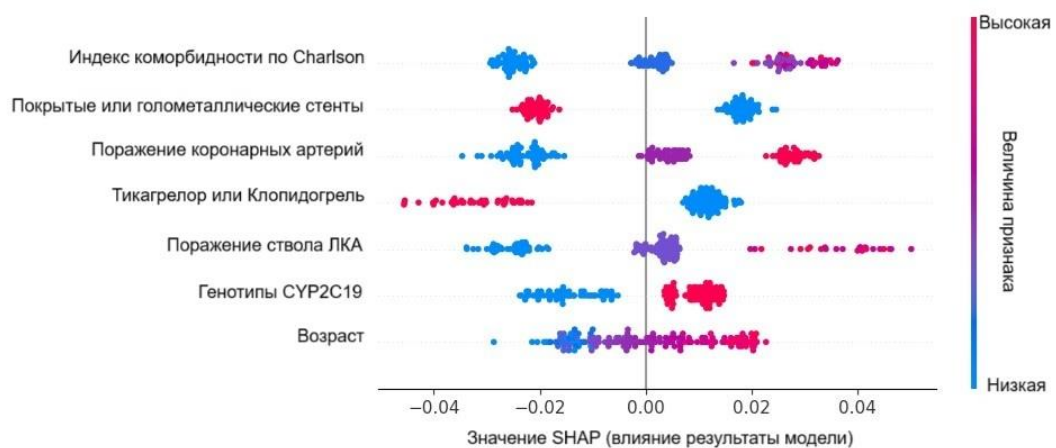


Рисунок 4 – График важности признаков SHAP для модели CatBoost, обученной на 7 наиболее важных из 39 признаков

Индекс коморбидности по Charlson является одним из наиболее значимых признаков, где более высокие баллы ассоциированы с повышенным риском ишемических сердечно-сосудистых событий. Тип используемого стента (стенты с лекарственным покрытием лучше голометаллических стентов) также значительно влияет на 9-ти летний прогноз ККТ. Наличие и тяжесть (от однососудистого к трехсосудистому) поражения коронарных артерий имеют решающее значение, поскольку более тяжелое коронарное поражение увеличивает риск ККТ. Лечение тикагрелором оказалось эффективнее клопидогрела в снижении риска ККТ. Тяжелое поражение ствола ЛКА значительно повышает риск ишемических сердечно-сосудистых событий, в то время как отсутствие аллелей LoF или GoF в гене *CYP2C19* снижает риск ККТ. Пожилой возраст также прямо связан с более высоким риском ККТ.

Дополнительно изучены сывороточные уровни биомаркера системного воспаления – вч-СРБ, определенного при амбулаторном наблюдении у 158 из 218 пациентов через 3 (36 месяцев) года после ИМ (Таблица 9). Наличие у больных ИМ таких факторов как высокий индекс коморбидности по Charlson, имплантированные коронарные голометаллические стенты без лекарственного покрытия, многососудистое коронарное поражение, прием клопидогрела в рамках ДАТ (12 месяцев от начала ИМ), прием низких доз статинов (12 месяцев от начала ИМ), генотипы GoF и LoF гена *CYP2C19*, генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* определили повышенные сывороточные уровни вч-СРБ при биохимическом исследовании через 3 года (36 месяцев) после ИМ.

У лиц с генотипами LoF *CYP2C19* известна замедленная метаболизация арахидоновой кислоты, что приводит к ее накоплению и избыточному формированию тромбксана A2 – мощного фактора воспаления и адгезии тромбоцитов, определяющего высокий ишемический риск (Han W., 2024; Bertrand-Thiébaud C. et al., 2008). В настоящем исследовании генотипы GoF, которые принято считать нейтральными в отношении ишемического риска, показали наряду генотипами LoF *CYP2C19* повышение ишемического риска. Данный факт может объяснить феномен «феноконверсии» на фоне высокого воспаления – превращения генотипически «быстрых» метаболизаторов в фенотипически «медленные» метаболизаторы клопидогрела (Сычев Д.А. и соавт., 2023).

Таблица 9 – Сывороточные уровни вч-СРБ (n = 158) через 3 года (36 месяцев) после ИМ у различных категорий пациентов

Характеристики	Уровни вч-СРБ, мг/л Me [25%; 75%]	p
Индекс коморбидности Charlson:		
- низкий, 1-2 балла (n = 90)	2,5 [1,1; 5,2]	<b>&lt;0,001</b>
- высокий, ≥ 3 балла (n = 68)	4,8 [2,1; 10,8]	
Коронарные стенты:		
- голометаллические (n = 94)	4,5 [2,1; 7,7]	<b>&lt;0,001</b>
- покрытые (n = 59)	1,8 [0,9; 4,6]	
Значимое коронарное поражение:		
- однососудистое (n = 60)	2,3 [1,0; 5,1]	<b>0,003</b>
- двухсосудистое (n = 43)	3,2 [1,6; 7,6]	
- многососудистое (n = 54)	4,9 [2,0; 13,6]	

Характеристики	Уровни вч-СРБ, мг/л Ме [25%; 75%]	p
<b>P2Y12-ингибиторы:</b>		
- клопидогрел (n = 121)	4,0 [1,6; 7,5]	<b>0,009</b>
- тикагрелор (n = 37)	1,7 [1,0; 4,3]	
<b>Статины:</b>		
- низкие дозы (n = 84)	4,8 [2,3; 12,5]	<b>&lt;0,001</b>
- высокие дозы (n = 74)	1,9 [1,0; 4,9]	
<b>Генотипы GoF гена CYP2C19:</b>		
- «дикий» (n = 102)	2,3 [1,1; 6,3]	<b>0,003</b>
- GoF (n = 56)	5,1 [2,8; 8,9]	
<b>Генотипы LoF гена CYP2C19:</b>		
- «дикий» (n = 111)	2,9 [1,3; 7,2]	0,22
- LoF (n = 47)	4,0 [1,9; 7,2]	
<b>Генотипы GoF + LoF гена CYP2C19:</b>		
- «дикий» (n = 66)	1,8 [0,9; 4,6]	<b>&lt;0,001</b>
- GoF + LoF (n = 92)	4,5 [2,1; 7,7]	
<b>Генотипы rs2305948 гена KDR / VEGFR2:</b>		
- C/C (n = 99)	1,9 [1,1; 5,0]	<b>&lt;0,001</b>
- C/T и T/T (n = 59)	5,9 [3,2; 14,7]	

### Исследование ассоциаций биомаркеров повреждения миокарда с клиническими характеристиками и прогнозом у больных ИМ

В таблице 10 представлена клиническая характеристика больных ИМ с подъемом сегмента ST второго этапа диссертационного исследования.

Таблица 10 – Клиническая характеристика больных ИМ (n = 95)

Клинические признаки	Значения
Женщины, n (%):	13 (14)
Возраст, годы; Ме [25%; 75%]	56 [50; 63]
Подъем сегмента ST на ЭКГ, n (%)	95 (100)
Давность болевого синдрома (1-3 часа), n (%)	95 (100)
Классы Killip III - IV, n (%):	18 (19)
ФВ ЛЖ < 40%, n (%):	9 (9)
Трехсосудистое коронарное поражение, n (%):	46 (48)
Высокая коморбидность по Charlson ( $\geq 3$ баллов), n (%):	85 (89)
Артериальная гипертензия, n (%)	72 (76)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (17)
Хроническая болезнь почек ( $\geq$ C3a), n (%)	14 (15)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	52 (55)
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	14 (15)

Далее проанализированы сывороточные уровни биомаркеров повреждения миокарда в острой фазе ИМ – при поступлении больных в приемное отделение и через 24 часа (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота повышенных уровней биомаркеров повреждения миокарда у больных острым ИМ при поступлении в стационар и через 24 часа

Характеристики	При поступлении	Через 24 часа	p
вч-ТнТ, пг/мл Ме [25; 75%]	43 [22; 104]	2075 [629; 5922]	<b>&lt; 0,001</b>
Повышенный вч-ТнТ, n (%)	84 (88)	95 (100)	<b>&lt; 0,001</b>
Миоглобин, мкг/мл, Ме [25; 75%]	65 [43; 118]	213 [107; 495]	<b>&lt; 0,001</b>

Характеристики	При поступлении	Через 24 часа	p
Повышенный миоглобин, n (%)	50 (53)	82 (86)	< <b>0,001</b>
Повышенный сБСЖК, n (%)	58 (61)	87 (92)	< <b>0,001</b>

Результаты сопоставления изучаемых показателей в таблице 11 демонстрируют то, что уровни всех трех биомаркеров повреждения миокарда (вч-ТнТ, миоглобина, сБСЖК) оказались статистически значимо выше при их оценке через 24 часа после поступления больных острым ИМ в сравнении с исходными уровнями биомаркеров в приемном отделении.

Среди 95 пациентов на госпитальном этапе у 13 (14 %) лиц имело место наступление ишемических сердечно-сосудистых исходов: сердечно-сосудистая смерть – 11 (12 %), рецидив ИМ – 6 (6 %) случаев (5 (5 %) из них – фатальные), ишемический инсульт – 1 (1 %) случай.

При долгосрочном наблюдении (6 лет) зарегистрированы следующие ишемические события у наблюдаемых пациентов после перенесенного ИМ: сердечно-сосудистая смерть – 15 (16 %), повторный ОКС – 31 (33 %), повторная реваскуляризация миокарда – 30 (32 %), ОНМК по ишемическому типу – 3 (3 %), ККТ – 58 (61 %) случаев.

С помощью ROC-анализа установлено значение сывороточного вч-ТнТ не менее 6569 пг/мл, определенного через 24 часа, прогнозирующее госпитальную сердечно-сосудистую смерть с чувствительностью – 82 % и специфичностью – 88 % (ROC AUC = 0,85).

Уровень вч-ТнТ не менее 6569 пг/мл через 24 часа по данным анализа многофакторной логистической регрессии прямо ассоциирован с госпитальной летальностью (Exp (B) = 1,01, 95 % ДИ = 1,00-1,10, p = 0,002).

Также проанализирована прогностическая ценность уровней вч-ТнТ в отношении наступления ККТ на протяжении 6 лет (72 месяца) наблюдения. При долгосрочном наблюдении уровень вч-ТнТ, определенный через 24 часа, продемонстрировал высокую прямую корреляционную связь с наступлением ККТ через 6 лет (72 месяца, p < 0,001).

С помощью ROC-анализа (Рисунок 5) установлено значение сывороточного вч-ТнТ не менее 773 пг/мл, определенного через 24 часа, прогнозирующее ККТ с чувствительностью – 93 % и специфичностью – 85 % (ROC AUC = 0,93).

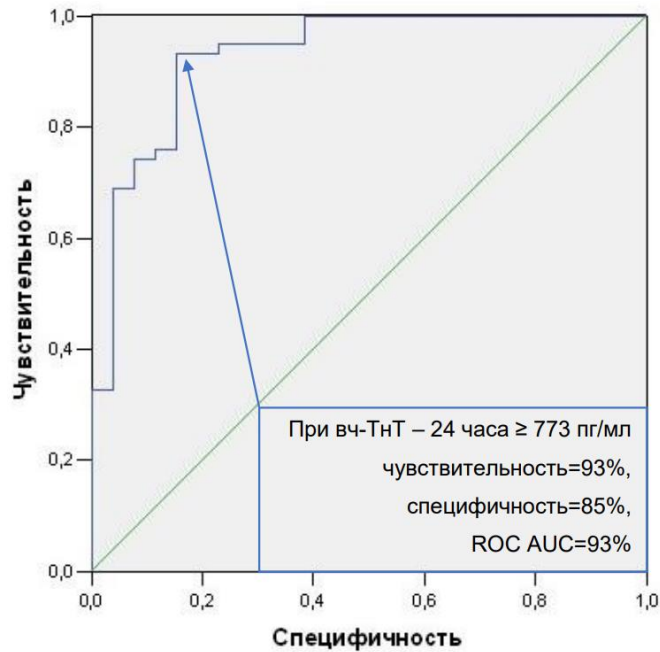


Рисунок 5 – ROC-анализ: прогностическая значимость отрезного сывороточного значения вч-ТнТ (773 пг/мл), определенного через 24 часа после поступления больных ИМ в стационар, в отношении наступления ККТ на протяжении 6 лет (72 месяца)

В таблице 12 представлены результаты многофакторного анализа, демонстрирующего статистически значимую ассоциацию между вч-ТнТ, определенным через 24 часа, и ККТ через 6 лет (72 месяца).

Таблица 12 – Результаты бинарной логистической регрессии по оценке комбинированного постинфарктного исхода (6 лет: 72 месяца) в зависимости от клинических факторов и биомаркеров повреждения миокарда

Исход	Независимые переменные	Exp (B)	95% ДИ	p
ККТ	вч-ТнТ через 24 часа	1,02	1,01-1,03	<b>&lt;0,001</b>
	Индекс коморбидности по Charlson	3,41	1,45-7,95	<b>0,004</b>
	Прием базисной терапии до ИМ	0,15	0,02-1,46	0,103

Далее, с помощью регрессионных анализов (Таблица 13) установлено, что на развитие КВ СН при долгосрочном наблюдении (3 года: 36 месяцев) прямо влиял индекс коморбидности по Charlson и возраст.

Таблица 13 – Результаты анализа бинарной логистической регрессии по оценке ВСФР ЛЖ и КВ СН на протяжении 3 лет (36 месяцев) постинфарктного наблюдения

Исход	Независимые переменные	Exp (B)	95% ДИ	p
КВ СН	Возраст	1,05	0,97-1,13	0,205
	Индекс коморбидности по Charlson	1,93	1,36-2,75	<b>&lt;0,001</b>
	сБСЖК $\geq 10$ нг/мл	4,27	1,40-12,99	<b>0,011</b>
ВСФР ЛЖ	Ожирение	2,08	0,73-5,96	0,170
	Креатинин	1,05	1,01-1,08	<b>0,011</b>
	сБСЖК $\geq 10$ нг/мл	3,07	1,01-9,34	<b>0,047</b>

При этом наличие сБСЖК  $\geq 10$  нг/мл при поступлении в стационар увеличивает риск развития КВ СН при долгосрочном наблюдении в 4,3 раза. На развитие ВСФР ЛЖ при долгосрочном наблюдении прямо влияет креатинин крови, а сБСЖК  $\geq 10$  нг/мл при

поступлении в стационар увеличивает риск развития вышеуказанного состояния в 3,1 раза.

### Исследование биомаркеров транспорта и обмена липопротеинов у больных ИМ

Сывороточные уровни биомаркеров ТОЛ (ХС ЛНП, Лп(а), PCSK9 и TuG-индекс) определялись в острой фазе ИМ у 88 пациентов на третьем этапе диссертационного исследования в пределах 24 часов от начала ИМ. Клиническая характеристика лиц с ИМ показана в таблице 14.

Таблица 14 – Клиническая характеристика больных ИМ (n = 88)

Клинические признаки	Значения
Женщины, n (%):	13 (15)
Возраст, годы; Me [25%; 75%]	54 [49; 61]
ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, n (%):	60 (68)
Давность болевого синдрома, n (%):	
- 1-3 часа	58 (66)
- 3-12 часов	5 (6)
- 12-24 часа	25 (28)
Классы Killip III - IV, n (%):	4 (5)
ФВ ЛЖ < 40%, n (%):	5 (6)
Трехсосудистое коронарное поражение, n (%):	21 (24)
Риск GRACE 2.0, n (%):	
- низкий ( $\leq 10\%$ )	58 (66)
- умеренный (11-30%)	24 (27)
- высокий ( $\geq 30\%$ )	6 (7)
Артериальная гипертензия, n (%)	75 (85)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	22 (25)
Хроническая болезнь почек ( $\geq$ С3а), n (%)	10 (11)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	35 (40)
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (10)
Прием терапии до ИМ, n (%)	32 (36)
PCSK9 в острой фазе ИМ, нг/мл, Me [25%; 75%]	286 [229; 383]
TuG-индекс в острой фазе ИМ, Me [25%; 75%]	4,88 [4,66; 5,14]
Лп(а) > 50 мг/дл в острой фазе ИМ, n (%)	25 (28)
ХС ЛНП $\geq$ 1,4 ммоль/л, 3 года после ИМ, n (%)	38 (43)

Далее были изучены ассоциации показателей ККТА с клиническими факторами и биомаркерами ТОЛ при амбулаторном обследовании 68 из 88 пациентов через 36 месяцев (3 года) после перенесенного ИМ (Таблица 15).

Таблица 15 – Ассоциации клинических показателей и биомаркеров ТОЛ со значимым коронарным поражением у постинфарктных лиц по данным ККТА через 3 года

Корреляционные пары	Ассоциации	p
ХС ЛНП $\geq$ 1,4 ммоль/л – ЗП СЛКА и / или КС	$\chi^2 = 16,49$ (прямая)	<b>0,006</b>
Лп(а) > 50 мг/дл – ЗП СЛКА и / или КС	$\chi^2 = 15,25$ (прямая)	<b>0,009</b>
PCSK9 – ЗП СЛКА и / или КС	r = 0,45 (прямая)	<b>&lt; 0,001</b>
TuG-индекс – ЗП СЛКА и / или КС	r = 0,32 (прямая)	<b>0,009</b>
ОХС – ЗП СЛКА и / или КС	r = 0,33 (прямая)	<b>0,008</b>
МФА – ЗП СЛКА и / или КС	$\chi^2 = 5,49$ (прямая)	<b>0,027</b>
Высокий риск GRACE 2.0 – ЗП СЛКА и / или КС	$\chi^2 = 8,01$ (прямая)	<b>0,018</b>

Как показано в таблице 15, установленное при амбулаторном обследовании через 3 года (36 месяцев) по данным ККТА значимое поражение ствола ЛКА и / или

коронарных сосудов (КС) (артерий, стентов и артериальных / венозных шунтов) статистически значимо прямо связано с уровнями Лп(а) > 50 мг/дл, PCSK9, ТуG-индекса, ОХС, недостижением на этапе амбулаторного постинфарктного лечения целевых уровней ХС ЛНП ( $\geq 1,4$  ммоль/л), а также с наличием у больных МФА и высокого риска 3-х летней сердечно-сосудистой смерти по шкале GRACE 2.0  $\geq 11$  %.

Среди 88 постинфарктных пациентов при долгосрочном наблюдении (4 года) имело место наступление следующих ишемических событий: сердечно-сосудистая смерть – 9 (10 %), повторный ОКС – 20 (29 %), повторная реваскуляризация миокарда – 10 (11 %), ОНМК по ишемическому типу – 1 (1 %), госпитализации по поводу СН – 9 (10 %), ККТ – 38 (43 %) случаев.

С помощью ROC-анализа установлено значение сывороточного PCSK9 не менее 303 нг/мл в острой фазе ИМ прогнозирующее повторный ОКС на протяжении 4 лет (48 месяцев) с чувствительностью – 100 % и специфичностью – 72 % (ROC AUC = 0,87).

По результатам статистического анализа с помощью бинарной логистической регрессии установлена прямая ассоциация PCSK9 с повторным ОКС в четырехлетнем постинфарктном периоде (Exp (B) = 1,006, 95 % ДИ 1,003 – 1,010,  $p < 0,001$ ).

Установленные в настоящем исследовании ассоциации PCSK9 у больных ИМ со значимым атеротромботическим коронарным поражением и развитием повторного ОКС в четырехлетнем постинфарктном периоде корреспондируют с данными научной литературы (Ugovšek S., Šebešćten M. et al., 2022; Bao X. et al., 2024) и дают основание полагать, что эта пропротеиновая конвертаза обладает атерогенными и тромбогенными свойствами.

Результаты логистической регрессии также демонстрируют статистически значимое четырехкратное увеличение риска ККТ (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторная симптом-обусловленная реваскуляризация миокарда, ОНМК ишемического типа) по завершению постинфарктного наблюдения (4 года: 48 месяцев) при наличии уровней Лп(а) > 50 мг/дл у изучаемых лиц в острой фазе ИМ (Exp (B) = 4,01, 95 % ДИ = 1,39 – 11,54,  $p = 0,010$ ).

Дополнительно, с использованием многофакторной логистической регрессии, определено, что недостижение через 3 года (36 месяцев) после ИМ целевых уровней ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л (категория очень высокого сердечно-сосудистого риска) статистически значимо ассоциировано с наступлением ККТ в четырехлетнем постинфарктном периоде (Exp (B) = 5,50, 95 % ДИ = 1,28 – 23,53,  $p = 0,022$ ).

Значение ТуG-индекса в третьем квартиле составило 5,14 в данной выборке больных ИМ и определено как высокое. По результатам многофакторного анализа с помощью бинарной логистической регрессии установлено, что высокие значения ТуG-индекса ( $\geq 5,14$ ) существенно (более чем в 4 раза) увеличивают риск сердечно-сосудистой смерти в четырехлетнем постинфарктном периоде (Exp (B) = 4,41, 95 % ДИ = 1,07 – 18,27,  $p = 0,041$ ).

У 88 пациентов на третьем этапе диссертационного исследования в пределах 24 часов от начала ИМ также оценивались сывороточные уровни биомаркеров миокардиального стресса (ST2, копептин), фиброза (галектин-3) и ремоделирования ВММ (ММП-9), что представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Сывороточные уровни биомаркеров в острой фазе ИМ

Биомаркеры	Me [25%; 75%]
ST2, нг/мл	24,2 [17,5;36,4]
Копептин, нг/мл	2,4 [2,0;3,0]
Галектин-3, нг/мл	7,3 [0,7;14,2]
ММП-9, нг/мл	261 [214;292]

На следующем этапе у постинфарктных лиц нами проанализированы ассоциации риска GRACE 2.0, а также биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ремоделирования ВММ с ишемическими сердечно-сосудистыми событиями, которые сгруппированы в единую ККТ (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторная реваскуляризация миокарда, ОНМК по ишемическому типу, госпитализации по поводу острой / декомпенсированной хронической СН).

Так, изучена возможность шкалы GRACE 2.0 прогнозировать ККТ в четырехлетнем постинфарктном периоде. По данным корреляционного анализа определены статистически значимые прямые ассоциации между риском GRACE 2.0 и ККТ ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ), риском GRACE 2.0 и повторным ОКС ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), риском GRACE 2.0 и сердечно-сосудистой смертью ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,005$ ).

Для определения точности прогнозирования ККТ по шкале GRACE 2.0 у больных ИМ проведен ROC-анализ. По результатам ROC-анализа определена высокая предиктивная ценность величины риска GRACE 2.0 не менее 11 % с чувствительностью – 68 % и специфичностью – 92 % (ROC AUC = 0,82) для прогнозирования ККТ в четырехлетнем постинфарктном периоде. Для оценки риска наступления ККТ у лиц с риском GRACE 2.0  $\geq 11$  %, проведен многофакторный анализ с помощью бинарной логистической регрессии (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты многофакторного анализа по оценке риска наступления ККТ у постинфарктных пациентов в зависимости от клинических, инструментальных факторов и биомаркеров

Исход	Предикторы	Exp (B)	95 % - ДИ	p
ККТ	Шкала GRACE 2.0 $\geq 11$ %	1,37	1,16-1,61	0,001
	Атеросклероз БЦС	1,98	0,66-5,89	0,22
	ST2 $\geq 36,5$ нг/мл	4,06	1,43-11,2	0,008
	Копептин $\geq 3$ нг/мл	4,53	1,53-13,28	0,006
	Атеросклероз БЦС	3,94	1,52-10,20	0,005

При проведении корреляционного анализа сывороточные концентрации ST2 прямо связаны с госпитализациями по поводу острой / декомпенсированной хронической СН ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,0004$ ) и ККТ ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,014$ ).

Для дальнейшего анализа третий квартиль уровней ST2 (не менее 36,5 нг/мл) при остром ИМ был взят в качестве отрезной величины, с учетом ее статистически значимой ассоциации с постинфарктной ККТ ( $\chi^2 = 7,5$ ,  $p = 0,006$ ). Превышение этой отрезной величины ( $\geq 36,5$  нг/мл) прямо сопряжено с четырехкратным статистически значимым повышением риска ККТ (Таблица 17) на постинфарктном этапе.

Также была выявлена прямая корреляционная связь копептина при остром ИМ с госпитализациями по поводу острой / декомпенсированной хронической СН ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,006$ ). Значение копептина не менее 3,0 нг/мл (3 квартиль) взято в качестве отрезной

величины. Превышение этого уровня копептина ( $\geq 3$  нг/мл) прямо сопряжено с ККТ ( $\chi^2 = 8,8$ ,  $p = 0,003$ ) и, согласно результатам бинарной логистической регрессии, увеличивает риск ее наступления в 4,5 раза на протяжении 4 лет после ИМ (Таблица 17).

Дополнительно были изучены ассоциации биомаркера фиброза – галектина-3 с ККТ. Так, при проведении корреляционного анализа между уровнями галектина-3 и ККТ ассоциация не установлена ( $p = 0,529$ ). Вероятно, это связано с тем, что в острой фазе ИМ уровни этого белка увеличиваются лишь через 24 часа, достигая пикового значения через 7-14 дней (Li M. et al., 2020), тогда как в настоящем исследовании уровни галектина-3 оценивались до 24 часов от начала ИМ. Связь уровней ММП-9 с ККТ у больных ИМ также не выявлена ( $p = 0,44$ ). Необходимо отметить, что в настоящее время нет единых позиций по прогностической роли ММП-9 в постинфарктном периоде (Заковряшина И.Н. и соавт., 2023; Lahdentausta L. et al., 2018).

При этом установлена прямая связь уровней ММП-9 с ВСФР ЛЖ ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,04$ ) и ДД ЛЖ ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,03$ ), а также уровней галектина-3 с формированием ДД ЛЖ ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,023$ ) через 3 года (36 месяцев) наблюдения.

В целом наличие ВСФР ЛЖ по данным ЭхоКГ через 3 года установлено у 31 (35 %) из 88 больных ИМ. При этом ДД ЛЖ установлена у 40 (46 %) постинфарктных пациентов: нарушенное расслабление ЛЖ – у 34 (39 %) лиц, псевдонормальное наполнение ЛЖ – у 6 (7 %) больных, рестриктивное наполнение ЛЖ не выявлено.

Далее, при проведении однофакторной логистической регрессии, установлена предиктивная значимость галектина-3 (отрезная точка – 3-й квартиль,  $\geq 14$  нг/мл) и ММП-9 (отрезная точка – 3-й квартиль,  $\geq 292$  нг/мл) в отношении формирования ДД ЛЖ на протяжении 3 лет (36 месяцев) наблюдения после ИМ, что представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Анализ однофакторной логистической регрессии по оценке вероятности развития диастолической дисфункции ЛЖ через 3 года (36 месяцев) у больных с исходно высокими уровнями биомаркеров

Биомаркеры	ОШ	95 % - ДИ	p
Галектин-3 $\geq 14$ нг/мл	3,30	1,12-9,72	< 0,05
ММП-9 $\geq 292$ нг/мл	5,56	1,80-17,17	< 0,05

### **Роль кардиальных биомаркеров и фармакопротекции миокарда в управлении рисками ишемических событий при ИМ**

В проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование (4 этап диссертации) включено 128 больных ИМ с подъемом сегмента ST. Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Клиническая характеристика двух групп больных ИМ

Характеристики	Группа 1, n=64	Группа 2, n=64	p
Женщины, n (%):	7 (11)	9 (14)	0,593
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	56,8 $\pm$ 8,9	56,6 $\pm$ 7,8	0,941

Характеристики	Группа 1, n=64	Группа 2, n=64	p
Локализация ИМ, n (%):			
- передняя стенка ЛЖ	28 (44)	34 (53)	0,289
- вовлечение боковой стенки ЛЖ	15 (23)	19 (30)	0,424
Классы Killip, n (%):			
- I	61 (95)	58 (91)	0,300
- II	3 (5)	6 (9)	
Длительность БС, n (%):			
- 1-3 часа	35 (55)	34 (53)	0,860
- 3-12 часов	29 (45)	30 (47)	
SYNTAX, баллы (M ± SD)	21,9 ± 12,1	19,9 ± 9,1	0,271
Тромболизис до ЧКВ, n (%)	21 (33)	24 (38)	0,579
ИМ в анамнезе, n (%)	6 (9)	9 (14)	0,410
Прием терапии до ИМ, n (%)	13 (20)	15 (23)	0,669
ХБП, стадии ≥ С3а, n (%)	4 (6)	5 (8)	0,730
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (77)	53 (83)	0,380
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (17)	14 (22)	0,504
Ожирение, n (%)	23 (36)	26 (41)	0,586

Включенные пациенты разделены на две группы в зависимости от проведения фармакопротекции внутривенным инъекционным тартратом метопролола в острой фазе ИМ на этапе приемного отделения до проведения ЧКВ (первая – группа контроля, вторая – группа фармакопротекции миокарда).

Как показано в таблице 19, клинические характеристики между группами на момент включения пациентов в исследование не различались.

В рамках постинфарктного наблюдения (1 год: 12 месяцев) регистрировалась частота развития ВСФР ЛЖ, а также частота ККТ, включившей все ишемические сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторная реваскуляризация миокарда, госпитализации по поводу острой / декомпенсированной хронической СН, ОНМК по ишемическому типу) в двух группах пациентов (Таблица 20).

Таблица 20 – Ишемические сердечно-сосудистые события, зарегистрированные у больных ИМ на протяжении 1 года (12 месяцев) наблюдения

События, n (%)	Группа 1 n = 64	Группа 2 n = 64	$\chi^2$	p
ВСФР ЛЖ	23 (36)	9 (14)	8,2	<b>0,005</b>
Сердечно-сосудистая смерть	12 (19)	2 (3)	8,0	<b>0,005</b>
Повторный ОКС	4 (6)	2 (3)	0,7	0,403
Повторная реваскуляризация миокарда	3 (5)	3 (5)	0,0	1,000
ОНМК ишемического типа	2 (3)	0 (0)	2,0	0,155
Госпитализация по поводу СН	6 (9)	2 (3)	2,1	0,145
ККТ	18 (28)	7 (11)	6,0	<b>0,015</b>

Так, через 12 месяцев частота ВСФР ЛЖ (на 22 %), сердечно-сосудистой смерти (на 16 %) и ККТ (на 17 %) оказались статистически значимо выше в группе (1) контроля по сравнению с группой (2), получившей фармакопротекцию миокарда.

Дополнительно изучены с использованием анализа кривых выживания Каплана-Мейера (log-rank test) эффекты фармакопротекции миокарда по снижению ОР ишемических событий в сравнении со стандартной терапией на протяжении 12 месяцев

наблюдения. Так, установлено достоверное снижение ОР ККТ на 17 % (11 % против 28 %,  $p < 0,001$ , соответственно) во второй группе (фармакопротекция) в сравнении первой группой (контроль) на протяжении 12 месяцев наблюдения после ИМ.

Далее с помощью ROC-анализа установлено значение сывороточного уровня NT-proBNP не менее 324 пг/мл, определенного при поступлении больных острым ИМ в приемное отделение стационара, прогнозирующее ВСФР ЛЖ на протяжении 1 года (12 месяцев) с чувствительностью – 66 % и специфичностью – 76 % (ROC AUC = 0,77). Аналогично было установлено значение сывороточного NT-proBNP не менее 324 пг/мл при поступлении пациентов, прогнозирующее ККТ на протяжении 1 года (12 месяцев) с чувствительностью – 84 % и специфичностью – 78 % (ROC AUC = 0,88).

Многофакторный анализ подтверждает установленные выше результаты ROC-анализа, и показывает, что отрезное значение сывороточного NT-proBNP  $\geq 324$  пг/мл в острой фазе ИМ с подъемом сегмента ST при поступлении пациентов в приемное отделение стационара статистически значительно повышает риск развития ВСФР ЛЖ и ККТ (1 год: 12 месяцев), а фармакопротекция миокарда эти риски снижает (Таблица 21).

Таблица 21 – Факторы, влияющие у больных на постинфарктные исходы

Исходы	Факторы	Exp (B)	95 % ДИ	p
ВСФР ЛЖ	NT-proBNP-ПО $\geq 324$ пг/мл	1,04	1,02 – 1,06	<b>&lt; 0,001</b>
	Фармакопротекция миокарда	0,36	0,14 – 0,94	<b>&lt; 0,001</b>
ККТ	NT-proBNP-ПО $\geq 324$ пг/мл	1,01	1,00 – 1,01	<b>&lt; 0,001</b>
	Фармакопротекция миокарда	0,31	0,12 – 0,83	<b>0,019</b>

Отдаленные же результаты флагманских клинических исследований METOCARD-CNIC и EARLY-BAMI по влиянию внутривенного тартрата метопролола на риск ишемических событий у больных в постинфарктном периоде представляются противоречивыми (Sun B. et al., 2024; Hoedemaker N.P., 2020).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненного диссертационного исследования у больных инфарктом миокарда установлено, что носительство генотипов с замедленной метаболизирующей функцией и ускоренной метаболизирующей функцией гена *CYP2C19*, а также генотипов C/T и T/T rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* увеличивает долгосрочный риск ишемических сердечно-сосудистых событий, а применение, соответственно, тикагрелора на фоне высокодозной терапии статинами (аторвастатин или розувастатин в течение не менее 12 месяцев) в постинфарктном периоде этот риск снижает.

Выявлено, что определенный при госпитализации больных острым инфарктом миокарда сердечный белок, связывающий жирные кислоты, прямо связан с формированием выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка, а высокочувствительный тропонин T через 24 часа – с развитием ишемических сердечно-сосудистых событий при длительном постинфарктном наблюдении.

Определено, что биомаркеры транспорта и обмена липопротеинов (липопротеин(a), PCSK9, триглицеридно-глюкозный индекс), миокардиального стресса (ST2, копептин) и трехлетний риск по шкале GRACE 2.0 прямо ассоциированы с наступлением

ишемических сердечно-сосудистых событий, а биомаркеры фиброза миокарда (галектин-3) и ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда (ММП-9) – с диастолической дисфункцией левого желудочка при четырехлетнем постинфарктном наблюдении.

Показано, что NT-proBNP не менее 324 пг/мл при остром инфаркте миокарда повышает риск выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и комбинированной конечной точки на протяжении 12 месяцев после инфаркта миокарда, а фармакопротекция инъекционным тартратом метопролола с последующим переходом на пероральный сукцинат метопролола в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином этот ишемический риск снижает.

## ВЫВОДЫ

1. Генотипы (\*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3) с замедленной метаболизирующей функцией и (\*1/\*17, \*17/\*17) с ускоренной метаболизирующей функцией гена *CYP2C19* являются независимыми факторами риска долгосрочных ишемических сердечно-сосудистых событий у больных инфарктом миокарда.

2. Наличие у пациентов с инфарктом миокарда генотипов C/T и T/T rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2,8 раза ( $p = 0,030$ ), а комбинированной конечной точки – в 2,1 раза ( $p = 0,034$ ) при долгосрочном наблюдении.

3. У больных инфарктом миокарда высокочувствительный тропонин T, определенный через 24 часа, прямо ассоциирован с госпитальной летальностью ( $p = 0,002$ ), а его уровень не менее 773 пг/мл сопряжен с наступлением долгосрочных ишемических сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,001$ ) и обладает высокой прогностической значимостью (ROC AUC = 0,93).

4. У больных инфарктом миокарда наличие уровня Лп(а) > 50 мг/дл увеличивает риск ишемических сердечно-сосудистых событий при последующем четырехлетнем наблюдении в четыре раза ( $p = 0,010$ ).

5. У пациентов с инфарктом миокарда значение триглицеридно-глюкозного индекса не менее 5,14 существенно увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в четырехлетнем постинфарктном периоде ( $p = 0,041$ ).

6. При инфаркте миокарда значения галектина-3  $\geq 14$  нг/мл и металлопротеиназы-9  $\geq 292$  нг/мл повышают риск развития диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном постинфарктном периоде в 3,3 и 5,6 раз, соответственно ( $p < 0,05$ ).

7. У лиц с исходными уровнями NT-proBNP  $\geq 324$  пг/мл в острой фазе инфаркта миокарда однократное внутривенное введение инъекционного метопролола тартрата перед чрескожным коронарным вмешательством с последующим переходом на пероральный прием сукцината метопролола в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином снижает относительный риск выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка ( $p < 0,001$ ), а также ишемических сердечно-сосудистых событий ( $p = 0,019$ ) на протяжении 12 месяцев наблюдения.

8. У пациентов с инфарктом миокарда, имеющих генотипы с замедленной (\*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3) и ускоренной (\*1/\*17, \*17/\*17) метаболизирующей функцией гена

*CYP2C19* тикагрелор эффективнее, чем клопидогрел в снижении долгосрочного риска ишемических событий ( $p = 0,003$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда рекомендовано определять молекулярно-генетические маркеры – генотипы с замедленной (\*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3) и ускоренной (\*1/\*17, \*17/\*17) метаболизирующей функцией гена *CYP2C19* для персонализации выбора антитромбоцитарной терапии и снижения риска отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий.

2. У больных инфарктом миокарда с генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR / VEGFR2* для снижения риска отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий в качестве компонента базисной медикаментозной терапии рекомендуется назначение тикагрелора (180 мг в сутки) в сочетании с высокими дозами статинов сроком не менее 12 месяцев.

3. Для идентификации высокого риска выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности в долгосрочном постинфарктном периоде рекомендуется при госпитализации в стационар определять уровень сердечного белка, связывающего жирные кислоты  $\geq 10$  нг/мл.

4. Для формирования фокусной группы высокого риска отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении в стационар рекомендуется определение трехлетнего риска GRACE 2.0  $\geq 11$  %, а также следующих молекулярно-биологических маркеров: PCSK9  $\geq 303$  нг/мл, ST2  $\geq 36,5$  нг/мл, копептина  $\geq 3,0$  нг/мл и триглицеридно-глюкозного индекса  $\geq 5,14$ .

5. У пациентов с острым инфарктом миокарда при исходных уровнях NTproBNP не менее 324 пг/мл для профилактики выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и ишемических сердечно-сосудистых событий рекомендуется применение фармакопротекции миокарда инъекционным тартратом метопролола с последующим переходом на пероральный прием сукцината метопролола в сочетании с высокодозной терапией аторвастатином не менее 12 месяцев.

### СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда / Урванцева И.А., Коваленко Л.В., **Воробьев А.С.** [и др.] // РМЖ. – 2019. – Т. 8, № I. – С. 27–31.

2. Актуальные вопросы управления рисками ишемических и геморрагических событий на фоне антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом / Велиева Р.М., Печерина Т.Б., **Воробьев А.С.** [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 1024–1030. – DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-10.

3. Оценка клинической эффективности кардиопротекторной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда / Астраханцева И.Д., **Воробьев А.С.**, Николаев К.Ю., [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 493–503. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-493-503.

4. Генетические детерминанты острых и хронических коронарных синдромов / Секисова В.Е., **Воробьев А.С.**, Николаев К.Ю. [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 56–63. – DOI: 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63.
5. Создание в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре коллекции биологических образцов пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Морозкина А.В., **Воробьев А.С.**, Донников М.Ю. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 11. – С. 3805. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3805.
6. Результаты исследования клинически значимых генотипов CYP2C19 у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России / **Воробьев А.С.**, Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 5533. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5533.
7. Ассоциации вариантов rs2305948 гена VEGFR2 с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / **Воробьев А.С.**, Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М. [и др.] // Атеросклероз. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 92–99. – DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99.
8. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, как биомаркер долгосрочного прогноза сердечной недостаточности с клиническими проявлениями и выраженного постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / **Воробьев А.С.**, Марков И.В., Лифшиц Г.И. [и др.] // Атеросклероз. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 362-370. – DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-362-370.
9. Исследование маркеров транспорта и обмена липопротеинов у больных инфарктом миокарда в коллекции образцов крови лаборатории «Биобанк Югры» / **Воробьев А.С.**, Донников М.Ю., Готов О.С. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 11. – С. 4178. – DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4178.
10. Исследование эффективности ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России / **Воробьев А.С.**, Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 10. – С. 5904. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5904.
11. Machine learning models for predicting risks of MACEs for myocardial infarction patients with different VEGFR2 genotypes / Kirdeev A., Burkin K., Vorobev A. [et al.] // Front. Med. (Lausanne). – 2024. – Vol. 5, N 11. – P. 1452239. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1452239.
12. Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена KDR (VEGFR2), степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда / **Воробьев А.С.**, Лифшиц Г.И., Урванцева И.А. [и др.] // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 49–59. – DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59.
13. Современное представление о биологических маркерах ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности / **Воробьев А.С.**, Кавушевская Н.С., Коваленко Л.В. [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 8–22. – DOI: 10.35266/2949-3447-2025-1-1.
14. Комплексное использование шкалы GRACE 2.0 и кардиальных биомаркеров в прогнозировании крупных ишемических событий у пациентов с инфарктом миокарда /

**Воробьев А.С.,** Урванцева И.А., Кашталап В.В. [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2025. – Т. 9, № 1. – С. 18–24. – DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-1-3.

15. Оценка эффективности сочетанной фармакопротекции тикагрелором и высокодозными статинами у больных инфарктом миокарда с различными генотипами rs2305948 VEGFR2 / **Воробьев А.С.,** Лифшиц Г.И., Донников М.Ю. [и др.] // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 134–147. – DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-134-147.

16. База данных для разработки клинико-генетической шкалы риска наступления ишемических событий у больных острым инфарктом миокарда : свидетельство о государственной регистрации базы данных / Воробьев А.С., Урванцева И.А., Донников М.Ю. [и др.]. – № 2024625229 (RU) ; заявл. 31.10.2024, опубл. 15.11.2024 – Бюл. № 11.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

АРА II – антагонист рецептора к ангиотензину II

ВММ – внеклеточный матрикс миокарда

ВСФР – выраженное структурно-функциональное ремоделирование

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

вч-ТнТ – высокочувствительный тропонин Т

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ДИС – добровольное информированное согласие

ЗПКА – значимое поражение коронарной артерии

ЗП СЛКА – значимое поражение ствола левой коронарной артерии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗКА – инфаркт-зависимая коронарная артерия

ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка

ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

КАГ – коронароангиография

КВ СН – клинически выраженная сердечная недостаточность

ККТ – комбинированная конечная точка

ККТА – коронарная компьютерная томографическая ангиография

КС – коронарные сосуды

ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Лп(а) – липопротеин(а)  
ММП-9 – металлопротеиназа – 9  
МО – машинное обучение  
МФА – мультифокальный атеросклероз  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР – относительный риск  
ОХС – общий холестерин  
сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
ТОЛ – транспорт и обмен липопротеинов  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ROC AUC – площадь под ROC-кривой (area under curve)  
СУР2С19 – изофермент 2С19 цитохрома 450  
Exp (B) – коэффициент регрессии  
GoF – gain of function, ускоренная метаболизирующая функция  
LoF – loss of function, замедленная метаболизирующая функция  
NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида  
PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин 9 типа  
ST2 – растворимый супрессор туморогенеза 2  
TyG-индекс – триглицеридно-глюкозный индекс  
VEGFR2 – рецептор II типа фактора роста эндотелия сосудов