

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1592>

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА (Часть 1). КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ

Н.Л. Цапаева¹, С.Ф. Золотухина¹, Е.В. Миронова¹, И.В. Гайдукевич¹, В.Л. Родич², Е.В. Бураковская²

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь¹

УЗ «4 городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь²

ntsapaeva@yandex.by

УДК 616.127-005.8-036.11-06:616.12-008.46-084:159.9.07

Ключевые слова: сердечная недостаточность, клинические факторы риска, биомаркеры, генетика, неблагоприятное ремоделирование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.Л. Цапаева, С.Ф. Золотухина, Е.В. Миронова, И.В. Гайдукевич, В.Л. Родич, Е.В. Бураковская. Мультиmodalный подход для оценки риска развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда (Часть 1). Клинические и лабораторные предикторы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1592–1603.

По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН (1998–2017 гг.) в течение 20-летнего наблюдения распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличилась с 6,1 до 8,2%. Основными причинами формирования ХСН остаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет. При этом острый инфаркт миокарда (ОИМ) как причина формирования сердечной недостаточности увеличился в 3 раза. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) составляет 8,4 года, пациентов с ХСН III–IV ФК – 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе ХСН любого функционального класса. В настоящее время

предложен ряд клинических, биохимических, ангиографических, визуализирующих подходов к стратификации риска ХСН после ОИМ, однако только немногие из них используются в рутинной клинической практике. Учитывая нарастающий вклад ХСН в заболеваемость и смертность после ОИМ, необходима ранняя мультиmodalная стратификация риска для разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение этого осложнения. В настоящем сообщении представлены современные взгляды на роль клинических факторов риска, биохимических и генетических маркеров ХСН, рассматриваемых как ранние предикторы формирования сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда.

A MULTIMODAL APPROACH TO ASSESS THE RISK OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (Part 1). CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS

N. Tsapaeva¹, S. Zolotuhina¹, E. Mironova¹, I. Gajdukevich, V. Rodich², E. Burakovskaja²

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹

4th Savchenko City Clinical Hospital, Minsk, Belarus²

Key words: heart failure, clinical risk factors, biomarkers, genetics, adverse remodelling.

FOR REFERENCES. N. Tsapaeva, S. Zolotuhina, E. Mironova, I. Gajdukevich, V. Rodich, E. Burakovskaja. A Multimodal approach to assess the risk of heart failure in patients with acute myocardial infarction (Part 1). Clinical and laboratory predictors. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1592–1603.

According to the Russian epidemiological study EPOCHA-CHF (1998–2017), during a 20-year follow-up, the prevalence of chronic heart failure (CHF) increased from 6.1 to 8.2%. Arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, diabetes mellitus remain the main causes of CHF. At the same time, acute myocardial infarction (AMI) as a cause of heart failure increased by 3 times. The median survival time among the patients with CHF I–II functional class (FC) is 8.4 years, and 3.8 years among the patients with CHF III–IV FC, which indicates a poor prognosis of CHF of any functional class. Currently,

a number of clinical, biochemical, angiographic, and imaging approaches have been proposed to stratify the risk of CHF after AMI, but only a few of them are used in routine clinical practice. Given the increasing contribution of CHF to morbidity and mortality after myocardial infarction, early multimodal risk stratification is needed to develop preventive strategies aimed at averting this complication. This report presents current ideas about the role of clinical risk factors, biochemical and genetic markers of CHF, considered as early predictors of heart failure in patients with acute myocardial infarction.

С точки зрения сердечно-сосудистого континуума хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – конечная точка нозологической патологии, которая характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [1, 2].

В середине XX века прогноз жизни пациентов с сердечной недостаточностью II–III стадии по Стражеско – Василенко был крайне неблагоприятным, что было связано с отсутствием патогенетической медикаментозной терапии, влияющей на прогрессирование поражения миокарда и с отсутствием современных хирургических методов лечения, достоверно влияющих на выживаемость при ХСН. Этот период XX века отмечен «эпидемическим» ростом заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), вытеснившей ревматизм как основную причину поражения миокарда и клапанного аппарата сердца, артериальной гипертензией (АГ), а с начала XXI века сахарного диабета 2 типа (СД 2) и неконтролируемого увеличения пациентов с висцеральным ожирением – заболеваний, являющихся основными причинами формирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в частности, ХСН, что закономерно привело к увеличению частоты ее встречаемости в популяции [3, 4]. С другой стороны, повсеместное внедрение клинических протоколов, использующих достижения фармакологии, современных хирургических, рентгенэндоваскулярных, гибридных и электрофизиологических технологий увеличило число пациентов ХСН за счет улучшения прогноза основного заболевания и увеличения продолжительности жизни данной категории пациентов [5, 6].

Несмотря на общепринятое ироническое отношение к такой структуре как медицинская статистика, именно она, с её плюсами и минусами, позволяет нам выделить «фокус настоящего» и определить «вектор будущего». В этом плане трудно переоценить медико-социальное значение российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН для систем здравоохранения всего постсоветского пространства [7].

Цель проведенного исследования – анализ этиологических причин, динамики распространенности ХСН, частоты встречаемости основных симптомов, эффективности ее лечения с 1998 по 2017 год и оценка про-

гноза в сформированной когорте пациентов с ХСН с 2002 по 2017 год, по полученным результатам эпидемиологических срезов в течение 20 лет наблюдения.

Результаты исследования указывают на все больший вклад в формирование ХСН таких заболеваний, как АГ, ИБС, перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), СД, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), что связано также со значительными достижениями и успехами в их лечении [8]. Улучшение организации медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) и остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) привело к значительному снижению числа смертельных исходов от данных состояний с параллельным увеличением формирования ХСН на популяционном уровне [9]. Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1%. За анализируемый период времени увеличился как охват базисной терапией, так и компонентность терапии пациентов с ХСН, что, вероятно, лежит в основе замедления темпа прироста показателя распространенности заболевания с 2007 по 2017 гг. Прогноз остается неблагоприятным: при ХСН I–II ФК медиана дожития составляет 8,4 (95 % ДИ: 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года (рис. 1). Основными причинами формирования ХСН остаются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Отмечается увеличение случаев ОИМ как причины ХСН в 3 раза (таблица 1) [10].

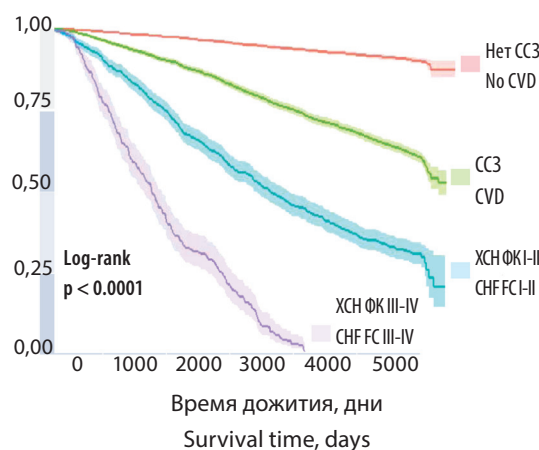


Рисунок 1. Вероятность дожития респондентов в течение 18-летнего периода наблюдения [10]

Figure 1. Survival prognosis of responders during a 18-year period of follow-up [10]

Таблица 1.
Основные причины формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) с 1998 по 2017 г.

Год	АГ, %	ИБС, %	ОИМ, %	ОНМК, %	ОАСНК, %	СД, %
1998	94,2	56,7	5,8	9,6	9,6	10,6
2002	93,2	63,7	14,5	12,6	9,5	12,6
2007	98,5	64,0	16,1	10,9	5,9	14,8
2017	98,7	63,3	15,8	10,6	4,5	16,6

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, СД – сахарный диабет.

Table 1.
The main reasons for the development of heart failure (CHF) from 1998 to 2017

Year	AHT, %	CHD, %	AMI, %	ACVD, %	LEASO, %	DM, %
1998	94.2	56.7	5.8	9.6	9.6	10.6
2002	93.2	63.7	14.5	12.6	9.5	12.6
2007	98.5	64.0	16.1	10.9	5.9	14.8
2017	98.7	63.3	15.8	10.6	4.5	16.6

Note: CHF – chronic heart failure, AH – arterial hypertension, IHD – coronary heart disease, AMI – acute myocardial infarction, stroke – acute cerebrovascular accident, OASNK – obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities, DM – diabetes mellitus.

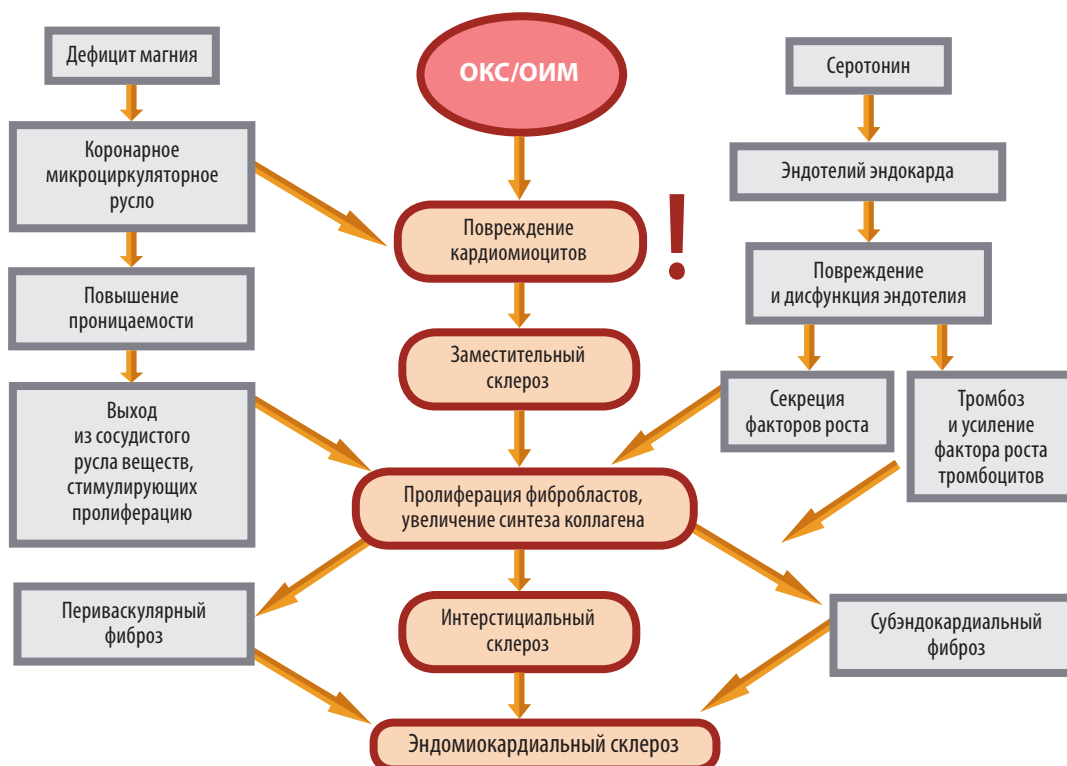
Среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе развитие сердечной недостаточности (СН) увеличивает риск общей смертности в три раза и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в четыре раза.

Ранние исследования СН после ОИМ использовали клинические критерии классификаций Killip и New York Heart Association. В то время как класс Killip сохранил прогностическую ценность в реестре GRACE: у пациентов с классом Killip I госпитальная смертность составляет 3%, для пациентов

с классом III – 20% [11], в исследованиях с применением первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) установлено, что более высокий класс Killip при поступлении является независимым предиктором внутрибольничной и 6-месячной смертности [12]. С развитием эхокардиографии были уточнены клинические показатели СН, что привело к объективному измерению фракции выброса и объемов желудочков как неотъемлемой части диагностики СН [13].

Время возникновения СН при ОИМ важно как в клиническом, так и в патогенетическом аспектах – прежде всего для выбора адекватной тактики ведения пациента, а также имеет важную роль в корректном планировании исследований, посвященных проблемам формирования ХСН. Установлено, что СН, развившаяся более, чем через 3 дня после ИМ, связана с увеличением риска смертности на 43% по сравнению с пациентами с СН, развившейся в первые 3 дня после ИМ [5]. В связи с этим, необходимо различать три ключевых временных периода: 1 – наличие СН при поступлении пациента с ОКС/ОИМ; 2 – формирование СН в течение текущей госпитализации (в раннем постинфарктном периоде); 3 – после выписки (в отдаленном периоде ИМ). Развитие СН в 1-ом и 2-ом временных диапазонах возникает вследствие сочетания «оглушения» миокарда, некроза миоцитов, декомпенсации ранее существовавшей СН, или острой митральной недостаточности вследствие дисфункции папиллярных мышц. Усугубляющими

Рисунок 2.
Схема формирования эндомиокардиального склероза при остром коронарном синдроме (ОКС) и остром инфаркте миокарда (ОИМ)



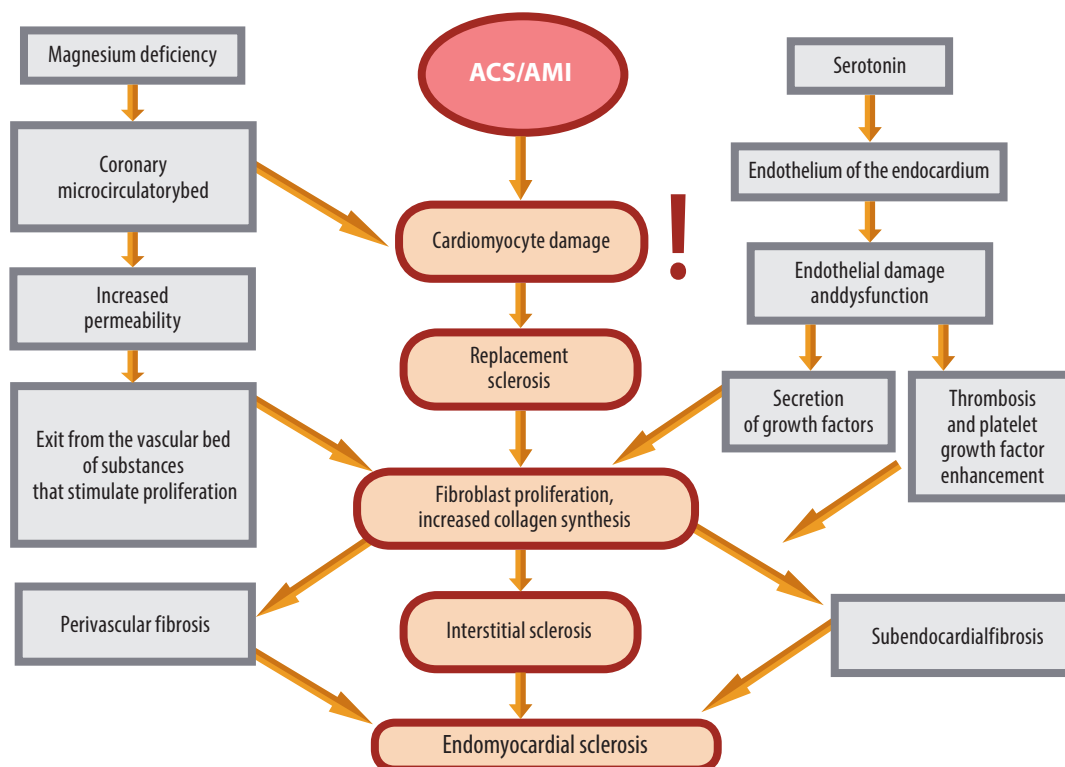


Figure 2. Scheme of development of endomyocardial sclerosis in ACS and acute myocardial infarction (AMI)

факторами могут явиться контраст, используемый при коронароангиографии (КАГ), почечная дисфункция, тяжесть коморбидной патологии, разрыв межжелудочковой перегородки или тампонада сердца

В течение 30 мин. после ишемии развиваются структурные изменения кардиомиоцитов и отек, что приводит к прогрессирующей гибели клеток в течение трех часов. Острая сократительная дисфункция возникает из-за окислительного стресса и перегрузки кальцием, которая обратима, если кровоток восстановлен. Реперфузия сама по себе вызывает вторую волну повреждения за счет образования активных форм кислорода. Несмотря на успешную эпикардальную реперфузию, эмболизация тромботическим детритом, закупорка воспалительными клетками и высвобождение вазоактивных медиаторов из поврежденного эндотелия приводит у 50% пациентов к продолжающейся микрососудистой дисфункции. Повреждение миокарда приводит к активации воспалительного каскада с последующей моноцитарно-макрофагальной инфильтрацией. На 3–5 сутки ОИМ начинается процесс «восстановления», сопровождающийся пролиферацией фибробластов, увеличением синтеза коллагена и формированием эндомикардиального склероза (рис. 2). Со временем происходит компенсаторная активация ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, патологическое ремоделирование с изменением геометрии желудочков, истончением стенок, ишемической митральной регургитацией и дальней-

шей гибелью кардиомиоцитов. Влияния различных патофизиологических компонентов, таких как микрососудистая дисфункция, воспаление или реперфузионное повреждение при ОИМ являются гетерогенными, и понимание превалирования одного из этих механизмов у каждого конкретного пациента вероятно будет ключом к определению новых терапевтических стратегий (рис. 3) [14, 15].

Учитывая нарастающий вклад СН в заболеваемость и смертность после ИМ, необходима ранняя мультимодальная стратификация риска для разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение этого осложнения (рис. 4). В настоящее время предложен ряд клинических, биохимических, ангиографических, визуализирующих подходов к стратификации риска СН после ИМ, однако только немногие из них ис-

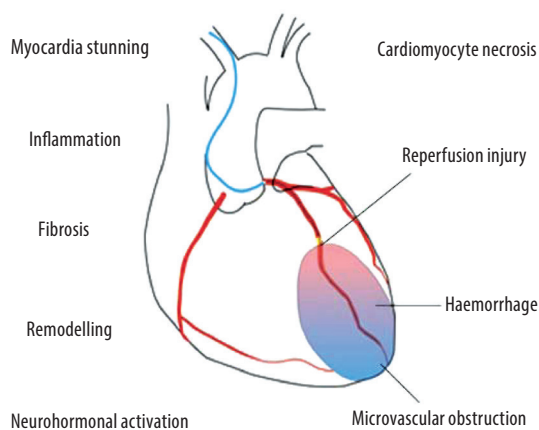


Рисунок 3. Патофизиологические механизмы формирующие сердечную недостаточность при остром инфаркте миокарда [15]

Figure 3. Pathophysiological mechanisms forming heart failure in acute myocardial infarction [15]

Infarct size/characterisation		Salvage/repair
Age Male sex Killip class Pain to balloon time	Patient	Age Killip class Pain to balloon time
LAD culprit artery TIMI flow pre/post PCI MBG	Angiography	Pre-PCI TIMI flow Collateral flow
IMR CFR	Coronary physiology	IMR ΔCFR
Cardiac function/volumes WMSI	Echocardiography	
MVO Infarct haemorrhage Cardiac function/volumes	Cardiac MRI	MVO ΔCardiac function ΔCardiac volumes – remodelling
Inflammation	PET	Required
CK/TnI and BNP	Biomarkers	Required

Рисунок 4.
Мультимодальный
подход
к прогнозированию
сердечной
недостаточности
при остром инфаркте
миокарда (ОИМ) [15]

Figure 4.
A multimodal approach
to predicting heart failure
in acute myocardial
infarction (AMI) [15]

пользуются в рутинной клинической практике, хотя именно новые подходы гибридной визуализации и коронарной физиологии проливают свет на механизмы, вызывающие СН в различных подгруппах пациентов, и могут использоваться в качестве ранних сурrogатных конечных точек для проведения будущих целенаправленных исследований с целью разработки адаптированных методов лечения конкретных групп пациентов.

Клинические факторы риска

В таблице 2 демонстрируется влияние различных клинических факторов риска на формирование СН после ОИМ.

Таблица 2.
Влияние различных
клинических факторов
риска на формирование
сердечной
недостаточности (СН)
после острого инфаркта
миокарда (ОИМ)

Клинические факторы риска	Увеличение риска постинфарктной СН
Возраст, увеличение на 10 лет	20–50%
Женский пол	15–34%
История предыдущего ИМ	21–89%
Мультифокальное поражение коронарного русла	до 80%
Гипертония	7–70%
Сахарный диабет	30–42%
Скорость клубочковой фильтрации, снижение на 10 мл/мин/1,73 м ²	10%
Частота сердечных сокращений, увеличение на 10 ударов в минуту	7–23%
Фибрилляция предсердий	20–51%

Table 2.
The impact of different
clinical risk factors
on the heart failure (HF)
risk after myocardial
infarction (MI)

Clinical risk factors	Increase in risk of post-MI HF
Age, increase by 10 years	20–50%
Female sex	15–34%
History of previous MI	21–89%
Multi-vessel disease (MVD)	80%
Hypertension	7–70%
Diabetes	30–42%
Glomerular filtration, decrease by 10 mL/min/1.73 m ²	10%
Heart rate, increase by 10 b.p.m.	7–23%
Atrial fibrillation	20–51%

После выписки из стационара **появление СН в 6 раз выше в старшей возрастной группе**. Внутрибольничный риск возникновения СН увеличивается примерно на 50%, а после выписки – на 20–50% каждые 10 лет [16, 17].

В исследованиях HORIZONS-AMI, SWEDENHEART-Registry, WISE сообщалось о **более высоком риске СН у женщин**, что связано по мнению авторов с тем, что по сравнению с мужчинами женщины с ИМ старше, а влияние сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертриглицеридемия и метаболический синдром, на сердечно-сосудистый риск у женщин выше, чем у мужчин [18, 19, 20].

Наличие в анамнезе ИМ увеличивает риск СН на 21–89%. Повышенный риск может быть объяснен существующей ранее систолической и/или диастолической дисфункцией [18, 19].

При мультифокальном поражении коронарного русла (МФПКР) наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция и системное воспаление. Пациенты с МФПКР обычно старше, имеют диабет, почечную недостаточность и более низкую фракцию выброса, что повышает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая СН, на 80% [21].

Риск, связанный с артериальной гипертензией, оценивается по данным ряда исследований от 7% до 70% [17, 18]. Более высокая нейрогормональная активация, выраженное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), достаточно часто встречающиеся микрососудистые повреждения и кровоизлияния в миокард, способствуют избыточному риску СН у пациентов с ОИМ и АГ [22, 23].

Риск СН у пациентов с СД на 60–70% выше, чем у пациентов без СД. При одинаковых размерах и локализации ИМ при СД чаще

наблюдается ремоделирование ЛЖ и развитие СН, чему способствует микроциркуляторная и диастолическая дисфункция [24].

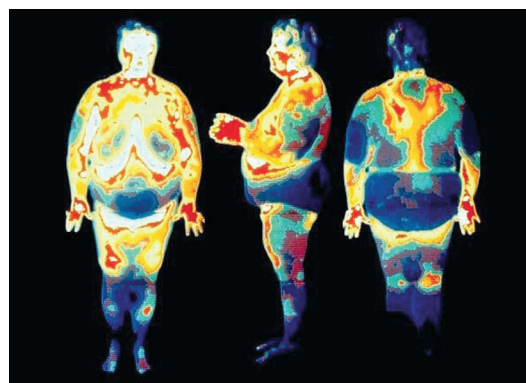
Хроническая болезнь почек (ХБП) увеличивает риск развития СН после ИМ примерно в два раза, что обусловлено быстрым прогрессированием атеросклероза, часто встречающимся МФПКР, меньшей возможностью проведения реваскуляризации миокарда, что является причиной большого размера инфаркта и, соответственно более тяжелой желудочковой дисфункции [25].

В нескольких исследованиях убедительно показано, что **более высокая частота сердечных сокращений** при поступлении ассоциируется с повышенным риском развития СН после ОИМ, при этом риск увеличивается на 7–23% на каждые 10 ударов [11, 26].

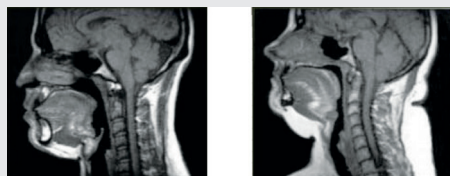
Фибрилляция предсердий увеличивает риск СН после ИМ на 20–51%. Впервые возникшая фибрилляция предсердий осложняет 2–21% случаев ОИМ и может приводить к повышению давления и перегрузке объемом левого предсердия [18, 27].

Ожирение становится одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ассоциация высоких значений индекса массы тела с общей и сердечно-сосудистой смертностью подтверждается результатами мета-анализа многочисленных проспективных исследований: из ежегодных 4-х миллионов смертей в мире, связанных с высоким ин-

дексом массы тела (ИМТ), более двух третей являются случаями сердечно-сосудистой смерти, включая исход хронической сердечной недостаточности. Сегодня стал очевидным факт максимальной роли в увеличении кардиоваскулярного риска при ожирении **преобладания висцерального жира**, морфологических изменений висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в рамках процессов ремоделирования и воспаления с последующим развитием ее дисфункции (рис. 5) [28]. При этом важно понимать, что нейрогуморальная активность характерна прежде всего для адипоцитов ВЖТ, которая в отличие от подкожно жировой клетчатки богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров. Адипоциты висцерального жира вырабатывают более 250 адипокинов, участвующих в рамках аутокринных, паракринных или эндокринных механизмов в многочисленных метаболических процессах, системных и локальных воспалительных реакциях, тромбообразовании и атерогенезе, регуляции АД и функции различных органов и тканей (рис. 6). Висцеральные адипоциты имеют также более высокую плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, и в то же время характеризуются более низкой активностью α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что определяет высокую чувствительность ВЖТ к липолитическому действию гормонов, сопровождающемуся выделением большого ко-



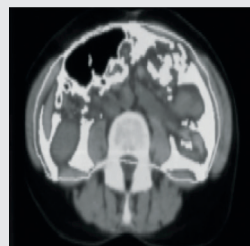
Ожирение и СОФС



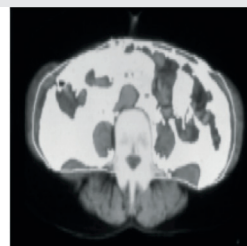
Магнитно-резонансная томография

- значительное сужение просвета глотки на уровне мягкого неба, корня языка и надгортанника
- отложения жира в структурных компонентах глотки и ее сдавление висцеральным жиром преимущественно в области латеральных стенок

Умеренное и массивное накопление висцерального жира по данным КТ



Умеренное накопление висцерального жира



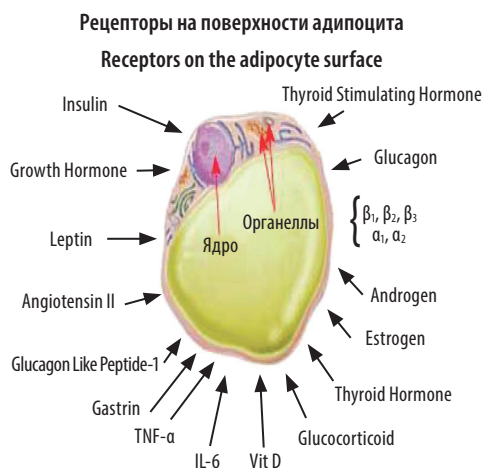
Выраженное накопление висцерального жира

Рисунок 5. Увеличение кардиоваскулярного риска при ожирении висцерального типа

Figure 5. Increased cardiovascular risk in visceral type obesity

Рисунок 6.
Гормональная
активность
жировой ткани

Figure 6.
Hormonal activity
of adipose tissue



- Адипонектин является специфическим адипокином – синтезируется только адипоцитами. / Adiponectin is a specific adipokine – it is synthesized only by adipocytes.
- Экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при висцеральном ожирении в то время как уровень лептина, резистина, адипокина TNF повышается. / Expression, secretion and plasma levels of adiponectin decrease in visceral obesity, while the levels of leptin, resistin, TNF adipokine increase.
- Возникает своего рода парадокс: чем более выражено ожирение, чем больше адипоцитов, тем меньше уровень адипонектина / There is a kind of paradox: the more pronounced obesity, the more adipocytes, the lower the level of adiponectin
- Снижение экспрессии адипонектина коррелирует с: инсулинорезистентностью, нарушением метаболизма глюкозы, СД 2 типа / A decrease in adiponectin expression correlates with: insulin resistance, impaired glucose metabolism, type 2 diabetes

личества свободных жирных кислот (СЖК) и, наоборот, низкую чувствительность к антилипидическому действию инсулина. Избыточное количество СЖК приводит к липотоксическому поражению органов, прежде всего сердца, снижению связывания инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности [29].

Лабораторные маркеры стратификации риска сердечной недостаточности после ОИМ

За последнее десятилетие многочисленные исследования были посвящены изучению возможностей биомаркерных тестов для улучшения диагностики и стратификации риска ИБС. При формировании панели биомаркеров *in vitro* многие сывороточные и плазменные вещества, отражающие разные уровни (клеточный, биохимический, эпигенетический и/или транскрипционный) развития коронарного атеросклероза могут быть получены и использованы для диагностики острых и хронических форм ИБС и её осложнений, включая хроническую сердечную недостаточность [30].

Биомаркеры клеточного уровня. Такие показатели, как количество циркулирующих в крови лимфоцитов, могут быть использованы в роли новых биомаркеров, отражающих наличие и тяжесть ИБС, жизнеугрожающих осложнений, включая внезапную смерть и формирование сердечной недостаточности при ОИМ [31].

Биомаркеры эпигенетического уровня. Эпигенетические модификации генома играют важную роль в развитии атеросклероза. На сегодняшний день описаны три основных механизма: метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция с использованием не кодирующих РНК (ncRNA). Использование циркулирующих биомаркеров, отражающих стадии патогенеза заболева-

ния, привели к новому направлению – анализу микроРНК, регулирующей экспрессию генов. Каждая микроРНК способна оказывать влияние на экспрессию множества генов одновременно, что способствует микроРНК-регуляции большого количества процессов, происходящих в клетке: пролиферации, апоптоза, клеточного цикла и сигналинга. Многие из установленных 2000 видов человеческих микроРНК являются ключевыми регуляторами биологических процессов, лежащих в основе пренатального формирования сердечно-сосудистой системы и патогенеза различных сердечно-сосудистых патологий, включая ИБС, артериальную гипертензию, гипертрофию, ремоделирование левого желудочка и сердечную недостаточность. К настоящему времени имеется наиболее изученная группа микроРНК, идентифицированных как диагностически значимые циркулирующие биомаркеры у пациентов с ОИМ: miR-208a, miR-499, miR-133 и miR-133a. Показано, что высокий уровень miR-133a ассоциирован с более низкой выживаемостью пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, большим размером инфаркта и более тяжелым повреждением миокарда. В отношении ц-микроРНК miR-1, miR-208b и miR-499 отмечена обратная зависимость между их концентрацией и фракцией выброса левого желудочка у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [32]. Помимо микро РНК, представляются интересными исследования, посвященные изучению возможностей транскрипционных биомаркеров. Сама идея полногеномного профилирования экспрессии генов является перспективной стратегией идентификации новых биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Например, основные изменения имеются в генах, кодирующих про- и антиоксидантные молекулы, белки подвижности клеток, сигнальные рецепторы, факторы транскрипции, воспалительные молекулы и медиаторы [33].

Биохимические маркеры

Сердечный тропонин (Ti), «протокольный» биомаркер в диагностике ИМ, уровень его повышения связан с размером ишемического повреждения миокарда, верифицированного с помощью МРТ [34]. Пиковые уровни креатинкиназы (СК) и сердечной её фракции (СК-МВ) связаны с размером инфаркта на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [35]. Однако связь пикового Ti и СК-МВ с частотой развития СН в проведенных исследованиях, достоверно не подтверждена.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой пропептид натрийуретического пептида (Nt-proBNP) – самые известные биомаркеры биомеханического стресса. Высокий уровень BNP помогает предвидеть неблагоприятные события после ИМ. У пожилых людей Nt-proBNP предоставляет больше информации о риске сердечно-сосудистой смертности на один год больше, чем шкала GRACE. В оценке внутригоспитальной смертности после ОИМ BNP не только так же эффективен, как шкала GRACE, но вместе с ней улучшает точность прогноза. При non-Q ИМ этот биомаркер предсказывает внутригоспитальную смертность и риск развития сердечной недостаточности в течение последующих 180 дней [36]. Натрийуретические пептиды связаны с размером инфаркта и сердечной дисфункцией [37]. В Рекомендациях ESC, 2020, определение концентрации NT-proBNP рекомендуется всем пациентам с ОИМ в аспекте получения прогностической информации.

Биомаркер – белок ST2 схож с рецептором к интерлейкину-1, увеличивается в сыворотке крови сердца при механическом стрессе стенки желудочков [38]. ST2 способен прогнозировать неблагоприятный исход после ОКС. Полученные результаты последних исследований позволяют рассматривать его как один из наиболее перспективных в оценке стратификации риска ранних и поздних осложнений при ОКС, включая СН [39]. После ИМ уровень ST2 коррелирует с уровнем Nt-proBNP, и эта «диагностическая комбинация» предсказывает риск летальных исходов, повторных ИМ и развития сердечной недостаточности в течение 6 месяцев после ОИМ [36].

В исследовании Aseri Z. и соавт., 2019, убедительно показано, что **уровень С-реактивного белка** высоко достоверно предсказывает риск осложнений, включая СН, после первого инфаркта миокарда [40].

Анализ результатов исследования Reinstadler S. и соавт., 2016, показал, что сочетание серийных измерений традиционных биомаркеров (NT-proBNP, hs-T, СК-МВ

и С-реактивного белка) дает площадь под кривой – 0,85 – для прогнозирования ремоделирования ЛЖ [41].

Имеются данные, которые подчеркивают потенциальную ценность измерения воспалительного каскада для стратификации риска внезапной смерти и СН – соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [42, 43].

В исследовании OPTIMAAL **Копептин**, С-концевая часть провазопрессина, был определен как самый сильный маркер СН после ИМ: удвоение копеptина было связано с 1,83-кратным (1,26–2,64) увеличением риска смертности [44].

К настоящему времени установлено, что структурно-функциональная организация внеклеточного матрикса не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие [45]. В физиологическом смысле это означает, что своеобразие процессов ремоделирования сердца и сосудов является в равной мере атрибутом клеточных и внеклеточных регуляторных процессов. В этой связи на протяжении нескольких десятилетий повышается интерес к **матриксным металлопротеиназам (ММП)** – клеточным энзимам, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации цепей коллагена [46]. Уже идентифицировано более тридцати представителей этого обширного семейства, однако для большинства из них до сих пор четко не определена их физиологическая роль. В экспериментальных условиях показано, что фенотипические проявления нарушения обмена внеклеточного коллагена чаще всего определяются не столько собственным первичным дефицитом или избытком ММП, сколько экспрессией регуляторов активности (РА) ММП. Наиболее перспективными в плане диагностики кардиальной патологии и риска жизнеугрожающих осложнений определены тенасцин-С, тромбоспондин-2, остеонектин и остеопонтин. В таблице 3 представлены регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования. В этой связи большой интерес представляет перспектива изучения биологической роли как ММП, так и РА-ММП в процессах кардиоваскулярного ремоделирования, особенно ассоциированного с атеротромботическими событиями, в том числе инфарктом миокарда, сахарным диабетом и кардиомиопатиями. В исследованиях Fertin M. и соавт., 2013; Wagner D и соавт., 2006, было показано, что MMP-8 и MMP-9 предсказы-

Таблица 3.
Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования [46]

Регуляторы активности ММП	ММП	Клиническое значение
тенасцин-С	Повышение активности матриксной металлопротеиназы (ММП)-9	Предотвращение аневризматической трансформации стенки миокарда желудочка Высокий риск кальцификации аортального и митрального клапана Высокий риск развития дегенеративных процессов в клапанно-хордальном аппарате
остеонектин	Повышение активности ММП-2	Предотвращение избыточной постинфарктной дилатации и разрыва стенки миокарда левого желудочка Высокий риск кальцификации аортального и митрального клапана
остеопонтин	Снижение активности ММП-2, ММП-9	Избыточная ранняя постинфарктная дилатация Сферическая трансформация полости левого желудочка Высокий риск формирования аневризм сердца и абдоминального отдела аорты Высокий риск артериальной окклюзии и тромбоза Утолщение комплекса интима – медиа магистральных артерий Высокий риск кальцификации медиа у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе Высокий риск возникновения и прогрессирования пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете
тромбоспондин-2	Снижение активности ММП-2	Повышение риска разрыва стенки миокарда желудочка в первые 3 сут постинфарктного периода

Table 3.
Regulators of matrix metalloproteinase activity as new biological markers of cardiovascular remodelling [46]

Regulators of MMP activity	MMP	Clinical value
tenascin-C	Increased activity of matrix metalloproteinase (MMP)-9	Prevention of aneurysmal transformation of the ventricular myocardial wall High risk of calcification of the aortic and mitral valves High risk of degenerative processes in the valve-chordal apparatus
osteonectin	Increased activity of MMP-2	Prevention of excessive postinfarction dilation and rupture of the left ventricle myocardial wall High risk of calcification of the aortic and mitral valves
osteopontin	Reduced activity of MMP-2, MMP-9	Excessive early postinfarction dilation Spherical transformation of the left ventricular cavity High risk of formation of aneurysms of the heart and abdominal aorta High risk of arterial occlusion and thrombosis Thickening of the intima – media complex of the main arteries High risk of media calcification in patients with terminal renal dysfunction undergoing hemodialysis High risk of occurrence and progression of proliferative retinopathy in diabetes mellitus
thrombospondin-2	Reduced activity of MMP-2	Increased risk of ventricular myocardial wall rupture in the first 3 days of the postinfarction period

вают ремоделирование ЛЖ и неблагоприятные исходы, включая развитие СН [47, 48]. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) относится к сравнительно мало известным и недостаточно изученным биомаркерам патологии сердца. Однако использование его в кардиологической практике для стратификации степени риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и оценки эффективности проводимой целевой патогенетической терапии представлено в работе Lubos E. И соавт., 2006 г. [49]. В проведенном нами когортном исследовании диагностический комплекс (TIMP-1 > 234 нг/мл, ST2 > 35 нг/мл;

NTproBNP > 200 пг/мл) у пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда через 6 месяцев после ОИМ достоверно ассоциировался с постинфарктным ремоделированием сердца и формированием сердечной недостаточности [50, 51].

Маркеры электрического ремоделирования миокарда

Повышение активности **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, также как и повышение активности симпатoadреналовой системы, нейрого르몬ов,

медиаторов (цитокины, эндотелин, система натрийуретического пептида), играет важнейшую роль в патогенезе ХСН [52]. Существуют циркуляторная и тканевая РААС. Циркуляторная РААС (10–15%) функционирует как система быстрого реагирования и обеспечивает кратковременное влияние и контроль над сердечно-сосудистой системой. Тканевая РААС обеспечивает пролонгированную регуляцию. Адаптационно-компенсаторные реакции на ранней стадии ХСН обеспечиваются в основном циркуляторной РААС, а далее поддерживаются тканевыми РААС, в основном миокардиальной и почечной РААС [53].

Альдостерон – минералокортикоид, который в основном синтезируется клубочковой зоной коры надпочечников из дезоксикортикостерона митохондриальным ферментом цитохрома р450 альдостеронсинтазой (CYP11B2), увеличивает количество рецепторов АТII типа 1 при сердечно-сосудистых заболеваниях и потенцирует эффекты РААС. Альдостерон, синтезируемый корой надпочечников, преимущественно влияет на рецепторы, расположенные в области дистальных отделов почечных канальцев, собирательных трубочек нефронов. Связываясь с внутриклеточными кортикоидными рецепторами 1-го типа, альдостерон взаимодействует с гормоночувствительными элементами ДНК и модулирует транскрипцию специфических белков. В последние годы сформировалось представление о том, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и оказывает свое действие непосредственно в месте синтеза. Было показано, что рецепторы альдостерона экспрессируются на кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках и фибробластах сердца человека. Через активацию этих рецепторов альдостерон увеличивает синтез коллагена и индуцирует пролиферацию фибробластов посредством индукции воспаления и фибринозного некроза малых артерий и артериол, стимулируя апоптоз кардиомиоцитов [54]. Альдостерон образуется в организме человека при участии фермента альдостерон-синтазы, которая кодируется геном CYP11B2, расположенном на хромосоме 8 в положении q24.3. Ген CYP11B2 располагается в непосредственной близости с геном 11-бета-гидроксилазы (CYP11B1), которая превращает 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон в кортикостерон. В связи с тем, что гены CYP11B1 и CYP11B2 располагаются друг за другом на 8-ой хромосоме, а также участки последовательностей этих генов высоко гомологичны, становится возможна асимметрическая рекомбинация между этими двумя генами. Во время мейоза происходит неравный кроссинговер между геном CYP11B1 и геном CYP11B2 и образуется химерный

ген CYP11B1/CYP11B2, содержащий регуляторные последовательности из CYP11B1 на 5'-конце (включая аденокортикотропные (АКТГ)-регуляторные последовательности) и последовательности из CYP11B2 на 3'-конце, обеспечивающие альдостеронсинтетазную активность химерному ферменту [55, 56]. Индукция такого химерного гена, кодирующего фермент биосинтеза альдостерона, происходит под контролем АКТГ, а не ангиотензина 2, причем такая экспрессия гена происходит эктопически – в пучковой зоне коры надпочечника, где образуется также другой фермент – 17-альфа-гидроксисилаза (CYP17). Это приводит к тому, что из глюкокортикоидных предшественников образуется 18-гидрокси- и 18-оксикортизол, обладающие минералокортикоидными свойствами: они связываются с минералокортикоидными рецепторами почечных канальцев, что приводит к задержке ионов натрия и воды, к выделению ионов калия и повышению артериального давления, подавлению секреции ренина и развитию ХСН [57, 58].

Одним из самых исследованных полиморфизмов в гене CYP11B2 человека является однонуклеотидная замена С-344Т (rs1799998), локализуемая в регуляторной 5' области в предполагаемом сайте связывания для стероидогенного фактора транскрипции (SF-1), который регулирует экспрессию гена CYP11B2 человека. Аллель С связывает SF-1 сильнее, чем аллель Т [59,60]. Согласно последним исследованиям, аллель Т обуславливает повышение уровня альдостерона, что в свою очередь ассоциировано с гипертензией, фиброзом и гипертрофией миокарда. Были обнаружены взаимосвязи между С-344Т полиморфизмом и размером, массой и диастолической функцией левого желудочка у молодых людей. Ген CYP11B2 является геном-кандидатом в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. В исследовании Nuritdinov N. A. (2021) [61] установлена связь носительства гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 с почти двукратным увеличением риска формирования рестриктивной формы ХСН, что позволяет сделать предположение о его прогностической роли в повышении риска развития этой формы ХСН.

Заключение

В течение 20-летнего наблюдения распространенность ХСН увеличилась с 6,1 до 8,2%. Основными причинами формирования ХСН остаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет. Отмечается увеличение случаев острого инфаркта миокарда как причины формирования сердечной недостаточности в 3 раза. Медиана времени дожития среди пациентов с ХСН I–II ФК составляет 8,4 года, а пациентов с ХСН III–IV ФК –

3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе и обусловило разработку современной диагностической стратегии – мультимодального подхода к определению риска развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда, целью которого является определение клинических, лабораторных, ангиографических и визуализирующих предикторов формирования ХСН. В представленном фрагменте статьи, посвященной данной проблеме мы акцентируем внимание на актуальность и важность развития фиброза у пациентов с ОИМ, который является решающим фактором в данном процессе. Именно фиброз – главный маркер ХСН и решающий показатель миокардиальной гетерогенности, увеличивающей диастолическую жесткость и склонность к аритмиям. На сегодняшний день **альдостерон как главный участник фиброзного процесса рассматривается в качестве важнейшего нейрогуморального фактора развития так называемого электрического ремоделирования миокарда при ХСН после ОИМ**, поскольку альдостерон участвует в изменении функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов и нарушении реполяриза-

ции. При ОИМ этот процесс развивается уже на ранних этапах, предшествуя нарушениям структуры и функции ЛЖ. Вторичный гиперальдостеронизм является предиктором возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий, внезапной сердечной смерти и формирования сердечной недостаточности в раннем и отдаленном постинфарктном периоде, так как способствует развитию периваскулярного воспаления, дисфункции эндотелия, васкулопатии, индуцируя и поддерживая хронический окислительный стресс в кардиомиоцитах. Известно, что развитие фиброза управляемо и обратимо, но только при своевременном и целенаправленном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и адекватную оценку решающим фактором благоприятного исхода. Поиск новых профибротических механизмов, изучение биомаркеров фиброза и их генетической регуляции, возможно, позволит разработать подходы к органоспецифической антифибротической терапии, направленной на снижение риска развития ХСН в раннем и отдаленном постинфарктном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson M.G., Ho J.E., Kizer J.R., Gottdiener J.S., Psaty B.M., Vasan R.S. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 2018, vol. 6, no. 8, pp. 678–685. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
2. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice [Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation with long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice]. *Kardiologiya*, 2020, vol. 60, no. 4, pp. 91–100. (in Russian).
3. Shah K.S., Xu H., Matsouka R.A., Bhatt D.L., Heidenreich P.A., Hernandez A.F., Devore A.D., Yancy C.W., Fonarow G.C. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 20, pp. 2476–2486. DOI: 10.1016/j.jacc. 2017.08.074.
4. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Gatagova T.M. [et al.] Arterial'naya gipertoniya sredi lic 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE [Arterial hypertension among people aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. based on the materials of the ESSAY study]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. (in Russian).
5. Gerber Y., Weston S.A., Enriquez-Sarano M., Berardi C., Chamberlain A.M., Manemann S.M. [et al.] Mortality Associated with Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circulation: Heart Failure*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. e002460. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460.
6. Xanthakis V., Enserro D.J., Larson M.G., Wollert K.C., Januzzi J.L., Levy D. [et al.] Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC: Heart Failure*, 2016, vol. 4, no. 10, pp. 808–815. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.00.
7. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. [et al.] Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF [The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation. EPOCH–HSN data]. *Russian Heart Failure Journal*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 4–7. (in Russian).
8. Shechrbina E.V., Badin Yu.V., Vaysberg A.R. Dynamics of the etiological causes of CHF formation in a representative sample of the Nizhny Novgorod region over 9 years of follow-up (1998–2007) [Dynamics of etiological causes of CHF formation in a representative sample of the Nizhny Novgorod region over 9 years of follow-up (1998–2007)]. *All-Russian Conference of CHF: "Heart failure, 2007"*. – M., 2007, pp. 38. (in Russian).
9. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. [et al.] Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 10, pp. e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzieva S.G., Koziova N.A., Malenkova V.Yu., Mal'chikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Hroniceskaya

- serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto izmenilos' za 20 let nablyudeniya? Rezul'taty issledovaniya EPOHA–HSN [Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the epoch–chf study]. *Kardiologiya*, 2021, vol. 61, no. 4, pp. 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628. (in Russian).
11. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J., Cohen-Solal A., Aumont M.C., López-Sendón J., Budaj A., Goldberg R.J., Klein W., Anderson F.A. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 494–499.
12. DeGeare V.S., Boura J.A., Grines L.L., O'Neill W.W., Grines C.L. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2001, vol. 87, pp. 1035–1038.
13. Nicod P., Gilpin E., Dittrich H., Chappuis F., Ahnve S., Engler R., Henning H., Ross J. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988, vol. 61, pp. 1165–1171.
14. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 1–20. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
15. Heusch G., Gersh B.J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 774–784.
16. Sulo G., Igland J., Vollset S.E., Nygård O., Ebbing M., Sulo E., Egeland G.M., Tell G.S. Heart failure complicating acute myocardial infarction, vol. burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the cardiovascular disease in Norway (CVDNOR) project. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. e002667.
17. Wellings J., Kostis J.B., Sargisyan D., Cabrera J., Kostis W.J. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2018, vol. 122, no. 1, pp. 1–5.
18. Desta L., Jernberg T., Lofman I., Hofman-Bang C., Hagerman I., Spaak J., Persson H. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 234–242.
19. Kelly D.J., Gershlick T., Witzenbichler B., Guagliumi G., Fahy M., Dangas G., Mehran R., Stone G.W. Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J*, 2011, vol. 162, no. 4, pp. 663–670.
20. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Reis S.E., Bittner V., Kelsey S.F., Olson M., Johnson B.D., Mankad S., Sharaf B.L., Rogers W.J., Wessel T.R., Arant C.B., Pohost G.M., Lerman A., Quyyumi A.A., Sopko K. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 47, suppl. 3, S4–S20.

21. Sorajja P, Gersh B.J., Cox D.A., McLaughlin M.G., Zimetbaum P., Costantini C., Stuckey T., Tchong J.E., Mehran R., Lansky A.J., Grines C.L., Stone G.W. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 14, pp. 1709–1716.
22. Carrick D., Haig C., Maznyczka A.M., Carberry J., Mangion K., Ahmed N., Yue May V.T., McEntegart M., Petrie M.C., Eteiba H., Lindsay M., Hood S., Watkins S., Davie A., Mahrous A., Mordi I., Ford I., Radjenovic A., Welsh P., Sattar N., Wetherall K., Oldroyd K.G., Berry C. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction. *Hypertension*, 2018, vol. 72, no. 3, pp. 720–730.
23. Richards A.M., Nicholls M.G., Troughton R.W., Lainchbury J.G., Elliott J., Frampton C., Espiner E.A., Crozier I.G., Yandle T.G., Turner J. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2002, vol. 39, no. 7, pp. 1182–1188.
24. Melchior T., Rask-Madsen C., Torp-Pedersen C., Hildebrandt P., Kober L., Jensen G. The impact of heart failure on prognosis of diabetic and non-diabetic patients with myocardial infarction: a 15-year follow-up study. *Eur J Heart Fail*, 2001, vol. 3, no. 1, pp. 83–90.
25. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., Garg A.X. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2006, vol. 17, no. 7, pp. 2034–2047.
26. Lewis E.F., Moye L.A., Rouleau J.L., Sacks F.M., Arnold J.M., Warnica J.W., Flaker G.C., Braunwald E., Pfeffer M.A. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, vol. 42, no. 8, pp. 1446–1453.
27. Myfitt S., Bara P., Sharka I., Shkoka A., Belshi X., Rucic E., Vyshka G. Heart failure predictors in a group of patients with myocardial infarction. *Open access Maced J Med Sci*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 435–438.
28. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P., Estep K., Lee A., Marczak L., Mokdad A.H., Moradi-Lakeh M., Naghavi M., Salama J.S., Vos T., Abate K.H., Abbafati C., Ahmed M.B., Al-Aly Z., Alkerwi A. [et al.]. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, no. 1, pp. 13–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
29. Nakamura K., Fuster J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 2014, vol. 63, no. 4, pp. 250–259. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
30. Moons K.G., Altman D.G., Reitsma J.B., Ioannidis J.P., Macaskill P., Steyerberg E.W., Vickers A.J., Ransohoff D.F., Collins G.S. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*, 2015, vol. 162, no. 1, pp. 55–63.
31. Teo F., de Oliveira R., Mamoni R., Ferreira M., Nadruz W., Coelho O., Fernandes J., Blotta M.H. Characterization of CD4+CD28-null T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis. *Cell Immunol*, 2013, vol. 281, no. 1, pp. 11–19.
32. Grimaldi V., De Pascale M., Zullo A., Soricelli A., Infante T., Mancini F., Napoli C. Evidence of epigenetic tags in cardiac fibrosis. *J Cardiol*, 2017, vol. 69, no. 2, pp. 401–408.
33. Akselrod A.S., Shchekochikhin D.Yu., Tebenkova E.S., Zhelankin A.V., Stonogina D.A., Syrkina E.A., Ternovoy S.K. Contemporary diagnostic algorithm for coronary artery disease: achievements and prospects [Contemporary diagnostic algorithm for coronary artery disease: achievements and prospects]. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 2019, vol. 12, no. 5, pp. 418–428. doi: 10.17116/kardio201912051418. (in Russian).
34. Nguyen T.L., Phan J.A., Hee L., Moses D.A., Otton J., Terreblanche O.D., Xiong J., Premawardhana U., Rajaratnam R., Juergens C.P., Dimitri HR., French J.K., Richards D.A., Thomas L. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2015, vol. 170, no. 4, pp. 715–725.e2.
35. Tzivoni D., Koukoui D., Guetta V., Novack L., Cowing G. Comparison of Troponin T to creatine kinase and to radionuclide cardiac imaging infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 101, no. 6, pp. 753–757.
36. Maisel A.S. *Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians*. New Delhi (India): JayPee Brothers. 2012, 259 p.
37. Mayr A., Mair J., Schocke M., Klug G., Pedarnig K., Haubner B.J., Nowosielski M., Grubinger T., Pachinger O., Metzler B. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol*, 2011, vol. 147, no. 1, pp. 118–123.
38. Rehman S.U., Mueller T., James L.J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 52, no. 18, pp. 1458–1465.
39. Pascual-Figal D.A., Ordóñez-Llanos J., Tomel P.L. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J. of the Am. College of Cardiology*, 2009, vol. 54, no. 23, pp. 1428–1439.
40. Al Aseri Z.A., Habib S.S., Marzouk A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein on progression to heart failure occurring after the first myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, vol. 15, pp. 221–227.
41. Reinstadler S.J., Feistritz H.J., Reindl M., Klug G., Mayr A., Mair J., Jaschke W., Metzler B. Combined biomarker testing for the prediction of left ventricular remodeling in ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart*, 2016, vol. 3, pp. e000485.
42. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F., Torbey E., Lacossiere K., Gaddam S., Gobunsuy R., Jadonath S., Baldari D., McCord D. [et al.] Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2010, vol. 106, pp. 470–476.
43. Núñez J., Núñez E., Bodí V., Sanchis J., Miñana G., Mainar L., Santos E., Merlos P., Rumiz E., Darmofal H. [et al.] Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 101, no. 6, pp. 747–752.
44. Voors A.A., von Haehling S., Anker S.D., Hillege H.L., Struck J., Hartmann O., Bergmann A., Squire I., van Veldhuisen D.J., Dickstein K. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*, 2009, vol. 30, pp. 1187–1194.
45. Miner E.C., Miller W.L. A Look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure. *Mayo Clin. Proc*, 2016, vol. 81, no. 1, pp. 71–76.
46. Bornstein P., Sage E.H. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Curr. Opin. Cell Biol*, 2002, vol. 14, no. 5, pp. 608–616.
47. Fertin M., Lemesle G., Turkieh A., Beseme O., Chwastyniak M., Amouyel P., Bauters C., Pinet F. Serum MMP-8: a novel indicator of left ventricular remodeling and cardiac outcome in patients after acute myocardial infarction. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 8, pp. e71280.
48. Wagner D.R., Delagardelle C., Ernens I., Rouy D., Vaillant M., Beissel J. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 66–72.
49. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H.J. [et al.] Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the atherogene study. *Eur Heart J*, 2006, vol. 27, no. 2, pp. 150–156.
50. Tsapaeva N.L., Zolotuhina S.F., Mironova E.V., Tarashkevich N.V., Egorova N.I. Ocenka riska kardiovaskulyarnykh oslozhenij v otdalennom periode pervichnogo chreskoznohnogo koronarnogo vmeshatel'stva i obosnovanie sposoba ih profilaktiki [Assessment of the risk of cardiovascular complications in the long-term period of primary percutaneous coronary intervention and justification of the method of their prevention]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2019, no. 2, pp. 726–734. (in Russian).
51. Capaeva N.L., Tarashkevich N.V., Mironova E.V., Shoyan' Yan, Konstantinova E.E., Chernoglaz P.F., Yurlevich D.I. Mikroirkulyatormaya disfunkciya u pacientov s nepolnoj revaskulyarizaciej miokarda v otdalennom periode pervichnogo chreskoznohnogo koronarnogo vmeshatel'stva (vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya) [Microcirculatory dysfunction in patients with incomplete myocardial revascularization in the long-term period of primary percutaneous coronary intervention (diagnostic and treatment options)]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2017, no. 1, pp. 125–131. (in Russian).
52. Beygui F., Montalescot G., Vicaut E., Rouanet S., Van Belle E., Baulac C., Degrandt A., Dallongeville J. vol. OPERA Investigators. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. *Am Heart J*, 2009, vol. 157, no. 4, pp. 680–687. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.013.
53. Beygui F., Collet J.P., Benoliel J.J., Vignolles N., Dumaine R., Barthélémy O., Montalescot G. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 24, pp. 2604–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634626.
54. Resic N., Durak-Nalbant A., Dzubur A., Begic A., Begic E. Serum Aldosterone as Predictor of Progression of Coronary Heart Disease in Patients Without Signs of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Med Arch*, 2018, vol. 72, no. 6, pp. 406–409. doi: 10.5455/medarch.2018.72.406-409.
55. Glicksberg B.S., Amadori L., Akers N.K., Sukhvasi K., Franzén O., Li L., Belbin G.M., Ayers K.L., Shameer K., Badgeley M.A. [et al.] Integrative analysis of loss-of-function variants in clinical and genomic data reveals novel genes associated with cardiovascular traits. *BMC Med Genomics*, 2019, vol. 12, suppl. 6, pp.108. doi: 10.1186/s12920-019-0542-3.
56. Kakizaki M., Nobori K., Watanabe H., Iino K., Ishida M., Ito H. Increased circulating CD3+/CD31+ T cells in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*, 2013, vol. 28, no. 5, pp. 566–569.
57. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*, 2019, vol. 65, pp. 70–99.
58. Thum T., Schmitter K., Fleissner F., Wiebking V., Dietrich B., Widder J.D., Jazbutyte V., Hahner S., Ertl G., Bauersachs J. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J*, 2011, vol. 32, pp. 1275–1286.
59. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M., Troughton R.W., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Pilbrow A.P., Skelton L., Yandle T.G., Richards A.M., Cameron V.A. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *J of Human Hypertension*, 2013, vol. 27, no. 4, pp. 237–244.
60. Casiglia E., Tikhonoff V., Mazza A., Rynkiewicz A., Limon J., Caffi S., Guglielmi F., Martini B., Basso G., Winnicki M., Pessina A.C., Somers V.K. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: A population-based study. *J. Hypertens*, 2005, vol. 23, no. 11, pp. 1991–1996.
61. Nuritdinov N. A., Association of the Polymorphism rs1799998 CYP11B2 Gene with Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Heart Failure, *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, Vol. 11 No. 8, 2021, pp. 598–601.