

## Предикторы формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка

Тишкина И. Е.<sup>1</sup>, Переверзева К. Г.<sup>2</sup>, Якушин С. С.<sup>2</sup>

Постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ) — осложнение инфаркта миокарда (ИМ), имеющее большое клиническое значение из-за высокой летальности. Данные о частоте формирования ПАЛЖ разноречивы. Целью обзора осветить уже имеющиеся и представить потенциально новые предикторы формирования ПАЛЖ, определение которых поможет в выявлении пациентов, имеющих высокий риск развития ПАЛЖ, с целью оптимизации их лечения и реабилитации. К известным предикторам формирования ПАЛЖ относятся время боль-баллон, возраст, женский пол, повторный ИМ, ряд коронарографических показателей, ультразвукового исследования сердца и электрокардиограммы. Повышение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, фактора дифференцировки роста, стимулирующего фактора роста, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , матриксных металлопротеиназ, пропротеин конвертазы субтилизин-кексин типа 9, N-концевого промозгового натрийуретического пептида >400 пг/мл указывают на вероятность развития патологического ремоделирования левого желудочка и ПАЛЖ. В связи с чем существует необходимость проведения исследования по оценке частоты формирования ПАЛЖ и комплексной оценке предикторов формирования ПАЛЖ у больных ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма левого желудочка, маркеры, прогнозирование.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Тишкина И. Е. — врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-2604-1033, Переверзева К. Г.\* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994,

Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pereverzevakg@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, РНК — рибонуклеиновая кислота, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study, IL-6 — интерлейкин-6, IL-1 $\beta$  — интерлейкина-1 $\beta$ , GDF-15 — фактор дифференцировки роста, miRNAs, miR — микроРНК, MMP — матриксные металлопротеиназы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин-кексин типа 9, Tnl — высокочувствительный тропонин I, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, sST2 — стимулирующий фактор роста, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

**Рукопись получена** 24.08.2022

**Рецензия получена** 20.11.2022

**Принята к публикации** 09.12.2022



**Для цитирования:** Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Якушин С. С. Предикторы формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5201. doi:10.15829/1560-4071-2023-5201. EDN OJWRKN

## Predictors of post-infarction left ventricular aneurysm

Tishkina I. E.<sup>1</sup>, Pereverzeva K. G.<sup>2</sup>, Yakushin S. S.<sup>2</sup>

Post-infarction left ventricular aneurysm (LVA) is a complication of myocardial infarction (MI), which is of great clinical importance due to high mortality. Data on its incidence are contradictory. The aim of the review was to highlight the existing and novel predictors of post-infarction LVA, the identification of which will help in identifying high-risk patients in order to optimize their treatment and rehabilitation. Known predictors of post-infarction LVA include pain-to-balloon time, age, female sex, recurrent MI, coronary angiography parameters, echocardiography, and electrocardiography. Increased levels of leukocytes, C-reactive protein, growth differentiation factor, stimulating growth factor, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , matrix metalloproteinases, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, N-terminal pro-brain natriuretic peptide >400 pg/ml indicate the risk of pathological left ventricular remodeling and LVA. In this connection, there is a need to assess the incidence of post-infarction LVA and a comprehensive assessment of its predictors in patients with MI.

**Keywords:** myocardial infarction, postinfarction left ventricular aneurysm, markers, prognosis.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan; <sup>2</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Tishkina I. E. ORCID: 0000-0002-2604-1033, Pereverzeva K. G.\* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

\*Corresponding author: pereverzevakg@gmail.com

**Received:** 24.08.2022 **Revision Received:** 20.11.2022 **Accepted:** 09.12.2022

**For citation:** Tishkina I. E., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. Predictors of post-infarction left ventricular aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5201. doi:10.15829/1560-4071-2023-5201. EDN OJWRKN

## Ключевые моменты

## Что уже известно о предмете исследования?

- В настоящее время данные о частоте развития постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) и о предикторах ее формирования неоднозначны.

## Что нового?

- Определение биохимических маркеров формирования ПАЛЖ, их комбинации между собой и с клиническими характеристиками пациента способствует выявлению пациентов, имеющих высокий риск развития ПАЛЖ.

## Возможный вклад в клиническую практику

- Выявление предикторов формирования ПАЛЖ необходимо для разработки мероприятий по возможной профилактике, раннему лечению и реабилитации данной категории пациентов.

## Key messages

## What is already known about the subject?

- Currently, data on the incidence of postinfarction left ventricular aneurysm (LVA) and its predictors are ambiguous.

## What might this study add?

- Determination of biochemical markers of postinfarction LVA, their combination with each other and with the clinical characteristics helps to identify patients at high risk of postinfarction left ventricular aneurysm.

## How might this impact on clinical practice?

- Identification of postinfarction LVA predictors is necessary to develop measures for possible prevention, early treatment and rehabilitation of this category of patients.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующую позицию среди неинфекционных причин смерти населения всего мира, в т.ч. и в Российской Федерации. В 2020г от болезней системы кровообращения умерло 938,5 тыс. человек, что составило 43,9% от общего числа умерших [1]. Появление и совершенствование методов реперфузионной терапии привело к снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ) [2, 3]. Однако частота формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) остается достаточно высокой, составляет по данным Braunwald E (2001) 10% [4] и может достигать 15% [5, 6]. В то же время по данным Vallabhajosyula S, et al. (2020) частота формирования ПАЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST составляет от 0,2% до 0,3%, а после ИМ без подъема сегмента ST — от 0,1% до 0,2% [7].

Термин ПАЛЖ используется для определения дискинетической области левого желудочка (ЛЖ), состоящей из истонченной фиброзной и некротической ткани, иногда с участками жизнеспособного миокарда. Во время систолы вследствие дискинеза или акинеза данной области происходит уменьшение ударного объема ЛЖ. Диагноз ПАЛЖ ставится с помощью эхокардиографического исследования, радионуклидной вентрикулографии или во время ангиографии с проведением левожелудочковой вентрикулографии [4].

ПАЛЖ — осложнение ИМ, имеющее большое клиническое и социально-экономическое значение. Госпитальная смертность у пациентов с ПАЛЖ составляет 7,4%, у 26,3% пациентов развивается тяжелая сердечная недостаточность (СН) [7]; пятилетняя

выживаемость на фоне медикаментозной терапии варьирует от 47% до 70% [8], при наличии симптомов СН — 46% [9]. После хирургической коррекции ПАЛЖ показатель пятилетней выживаемости увеличивается до 90%, а десятилетней — составляет 80% [10]. Основной причиной смерти у пациентов с ПАЛЖ являются желудочковые нарушения ритма, разрыв сердца, СН, повторный ИМ, тромбоэмболические осложнения [7, 9]. Наличие ПАЛЖ приводит к увеличению продолжительности госпитализации в связи с более частым развитием СН, нарушений ритма, тромбоэмболических осложнений, что увеличивает затраты на лечение и чаще приводит к стойкому снижению работоспособности у данной категории больных.

В связи с вышесказанным одной из первоочередных задач является разработка максимально эффективных мер предотвращения формирования ПАЛЖ, что возможно только при наличии актуальных знаний о предикторах ее формирования. В настоящее время имеются неоднозначные сведения о факторах риска формирования ПАЛЖ. Современная медицина имеет большие диагностические возможности, которые с успехом могут быть использованы для определения предикторов формирования ПАЛЖ.

Целью данного обзора является представить уже имеющиеся данные о предикторах формирования ПАЛЖ и рассмотреть новые биомаркеры, изучение которых может иметь перспективное значение в прогнозировании развития ПАЛЖ.

## Материал и методы

При подготовке литературного обзора использованы научные публикации российских и зарубежных библиотечных баз данных PubMed, eLibrary с ис-

пользованием для поиска ключевых слов: инфаркт миокарда, осложнения, аневризма левого желудочка, маркеры, прогнозирование, myocardial infarction, left ventricular aneurysm, markers. Изучались работы, опубликованные с 1990 по 2022гг. Такой углубленный литературный поиск обусловлен ограниченным количеством работ, посвященных изучению вопроса формирования ПАЛЖ. В обзоре представлены работы, посвященные изучению формирования ПАЛЖ и патологического ремоделирования ЛЖ после ИМ. В последние два десятилетия активно изучаются маркеры патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ, некоторые из них с успехом могут быть использованы для прогнозирования ПАЛЖ.

### Результаты

ПАЛЖ чаще формируется у лиц старше 65 лет, не имеющих предшествующего ишемического анамнеза или перенесших ИМ в прошлом, с длительным болевым синдромом, поздно поступивших в стационар, преимущественно у женщин [4, 11, 12].

Широкое распространение реперфузионной терапии привело к снижению частоты формирования ПАЛЖ. Так, Hirai T, et al. (1989) и Tikiz H, et al. (2001) показали, что неэффективная тромболитическая терапия и отсутствие коллатерального кровотока в инфаркт-зависимой артерии увеличивает вероятность развития ПАЛЖ [13, 14], так же как и проведение только тромболитической терапии без последующего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и неэффективное ЧКВ с кровотоком в инфаркт-зависимой артерии по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0-I. Окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), стеноз проксимального отдела ПМЖА, многососудистое поражение коронарного русла, совместная окклюзия ПМЖА и правой коронарной артерии, высокий индекс по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) также повышают риск формирования ПАЛЖ [5]. В работе Yu P, et al. (2022) больные с ПАЛЖ имели более высокие уровни высокочувствительного тропонина I (TnI) и мозгового натрийуретического пептида (BNP), чаще отмечалось поражение ПМЖА, расстояние от окклюзии/стеноза до устья пораженной артерии было значительно короче у пациентов с ПАЛЖ, тогда как длина кривой от окклюзии до ее дистального отдела была намного больше [15].

У большинства больных с ИМ имеется увеличение уровня лейкоцитов, степень лейкоцитоза является независимым прогностическим фактором развития СН и кардиогенного шока [16]. В работе Sun W, et al. (2015) было показано, что высокое систолическое артериальное давление, синусовая тахикардия и количество лейкоцитов  $>10000$  в мкл у больных с подъемом сегмента ST электрокардио-

граммы (ЭКГ) по передней стенке ЛЖ, окклюзией ПМЖА, стенозом двух или трех сосудов являлись независимыми факторами риска ПАЛЖ у больных с ИМ [17]. Wang Z, et al. (2018) показали, что увеличение количества тромбоцитов на  $10 \times 10^9$ /л, при пороговом значении  $>197 \times 10^9$ /л через 12 ч после первичного ЧКВ наряду с пиком TnI и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ были независимыми предикторами ПАЛЖ [18].

Наряду с приведенными выше ангиографическими критериями низкая ФВ ЛЖ, нарушение локальной сократимости сегментов передней стенки ЛЖ, области верхушки, наличие QS-зубцов на исходной ЭКГ и сохраняющийся стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ называются предикторами формирования ПАЛЖ [12]. Обращает на себя внимание высокий процент (в 86% случаев) сохраняющегося подъема сегмента ST при диагностированной ПАЛЖ при проведении вентрикулографии [11].

Несомненно, что некроз, воспаление, фиброз и патологическое ремоделирование играют основную роль в развитии ПАЛЖ. Усиленный воспалительный ответ после ИМ связан с разрывом миокарда, образованием ПАЛЖ и прогрессированием ремоделирования ЛЖ [19]. Анализируя биомаркеры воспаления, можно выделить следующие наиболее значимые в ремоделировании ЛЖ и формировании ПАЛЖ.

C-реактивный белок (СРБ) — это воспалительный белок острой фазы, его уровень повышен при ИМ и достигает пика через 72 ч после реперфузии. Исследования показали, что уровень СРБ предсказывает исход и ремоделирование ЛЖ после ИМ, установлена прямая корреляционная связь СРБ с уровнем BNP, размером ИМ и ФВ ЛЖ [20, 21].

N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) синтезируется и высвобождается преимущественно из миокарда желудочков в ответ на растяжение, ишемию и повреждение кардиомиоцитов. Концентрации NT-proBNP увеличиваются в течение первых 24 ч после ИМ, а повышенный уровень в острую стадию ИМ указывает на риск дисфункции ЛЖ, СН и смерти [5, 22, 23]. По данным Selebi S, et al. (2019) уровень NT-proBNP  $>400$  пг/мл при поступлении был независимым предиктором формирования ПАЛЖ [5].

Фактор дифференцировки роста (GDF-15) — определяется как биомаркер воспаления и окислительного стресса, высоко экспрессируется в миокарде и эндотелиальных клетках при сердечно-сосудистых заболеваниях [24, 25]. Исследования показали, что GDF-15 защищает миокард от ишемии и реперфузионного повреждения [26]. Повышение уровня GDF-15 у больных с ИМ указывает на неблагоприятное ремоделирование миокарда и увеличение риска смерти [25], однако связи с развитием ПАЛЖ в этих работах не установлено.

В последнее время обсуждается значение стимулирующего фактора роста (sST2) как маркера миокардиального фиброза и раннего ремоделирования миокарда [27]. При повреждении миокардиоцитов происходит резкое увеличение уровня sST2 в сыворотке крови, что приводит к гибели клеток, развитию последующего фиброза, снижению ФВ и прогрессированию СН. При ИМ sST2 достигает максимального уровня через 12 ч от начала ишемии. По мнению некоторых авторов, определение sST2 позволяет прогнозировать развитие ремоделирования ЛЖ с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP [28, 29]. Повышенный уровень sST2 также указывает на большую зону некроза, наличие микрососудистой обструкции, многососудистое поражение [30]. Таким образом, определение sST2 дополняет диагностическую и прогностическую ценность традиционных натрийуретических пептидов и высокочувствительных тропонинов и является независимым предиктором смерти и СН у пациентов кардиологического профиля [31, 32]. Определение sST2 у больных ИМ может иметь перспективное значение для прогнозирования развития ПАЛЖ и тяжелой СН.

В 1-е сутки развития ИМ среди других биомаркеров отмечается существенное повышение уровня интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), степень активации которых зависит от размеров повреждения миокарда, характера осложнений, и связано с ремоделированием ЛЖ [33, 34]. Повышение активности IL-1 посредством измерения уровень IL-1Ra у пациентов с ИМ является предиктором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и смерти [34]. Tiller C, et al. (2022) показали, что высокая концентрация IL-6 на 2-й день после ИМ указывала на больший размер зоны некроза, тяжелое реперфузионное повреждение миокарда, высокую вероятность патологического ремоделирования ЛЖ [35].

В 2017г были опубликованы результаты исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study), показавшие достоверно снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ИМ при применении канакиумаба — селективного ингибитора IL-1 $\beta$ , при отсутствии влияния на выживаемость пациентов [36]. Блокада IL-1 с помощью анакинры и IL-6 с помощью тоцилизумаба ингибирует повышение уровня СРБ у пациентов с ИМ, что приводит к ограничению зоны инфаркта и снижению степени микрососудистой обструкции [37, 38], что может иметь положительное клиническое значение и требует дальнейшего изучения.

TNF- $\alpha$  является провоспалительным цитокином. Значения TNF- $\alpha$  в сыворотке коррелируют с ремоделированием ЛЖ и размером ИМ, однако относи-

тельное увеличение растворимых рецепторов TNF- $\alpha$  типов 1 и 2 в первые 24 ч были связаны с размером ИМ и дисфункцией ЛЖ через 4 мес. после ИМ [39].

Восстановление миокарда после перенесенного ИМ происходит вследствие единых процессов синтеза и деградации соединительной ткани, состоящей из клеточных элементов и коллагеновой сети. Так, деградация коллагеновых волокон осуществляется под воздействием ферментов матриксных металлопротеиназ (ММП), которые ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [40]. Увеличение концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  при ИМ активирует ММП, что приводит к расщеплению молекул коллагена и повреждению внеклеточного матрикса и лежит в основе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда [41]. Сыволап В.Д. и др. (2013) в своей работе выявили прямую корреляционную связь между повышением уровня ММП-9 и формированием ПАЛЖ [42]. Эти данные согласуются с работой Путятин А. Н. и др. (2017), которые отмечают, что у мужчин при развитии ПАЛЖ на 10-е сутки заболевания увеличивается концентрация ММП-9 по сравнению с аналогичными показателями группы пациентов без аневризмы [43], что свидетельствует о существенной роли ММП-9 в формировании ПАЛЖ. Однако по данным Труфанова К. В. и др. (2012) активность ММП-9 не показала значимого влияния на раннее ремоделирование ЛЖ после ИМ [44].

Определение других изоферментов ММП, например, уровня ММП-2, показало, что его повышение отмечается уже в первые 20 мин начала ишемии. По данным Nilsson L, et al. (2012), повышенный уровень ММП-2 при поступлении был связан с большей зоной некроза при ИМ и указывал на дисфункцию ЛЖ, однако достоверной связи ММП-9 с ремоделированием ЛЖ получено не было [45].

Пропотеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — сравнительно новый биомаркер в кардиологии. Усиливая деградацию рецепторов липопротеидов низкой плотности, PCSK9 приводит к повышению уровня атерогенных липопротеидов низкой плотности, развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. При ишемии PCSK9 активирует более выраженную секрецию провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  макрофагами [46], а длительное высвобождение PCSK9 во время ишемии и реперфузии вызывает гибель кардиомиоцитов и их дисфункцию [47]. Almontashiri N, et al. (2014) обнаружили, что у пациентов с ИМ концентрация PCSK9 выше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца, но без ИМ [48], а Minana G, et al. (2020) установили связь между повышенными концентрациями PCSK9 при ИМ и более низким показателем ФВ ЛЖ через 6 мес. после ИМ [49]. Клинические данные подтверждают, что ингибирование PCSK9 связано со снижением



частоты ИМ, инсульта и коронарной реваскуляризации. Исследования показали, что добавление эволокумаба к терапии статинами приводит к снижению риска развития ИМ 1 типа, а также 4а и 2 типов [50, 51]. В настоящее время данные о влиянии ингибирования PCSK9 на течение ИМ ограничены и требуют дальнейшего изучения.

Исследования последних десятилетий обсуждают роль микроРНК (miRNAs, miR) в развитии ИМ и ремоделировании ЛЖ. miRNAs представляют собой малые одноцепочечные РНК длиной 19-22 нуклеотида, регулирующие экспрессию генов и тем самым оказывающие влияние на течение физиологических и патологических процессов в организме. Специфическими для миокарда являются miR-1, miR-133a, miR-208a/b и miR-499 [52]. Комбинация сердечных miR-1, 133, 208 и 499 способствует кардиальному перепрограммированию фибробластов в кардиомиоцитоподобные клетки *in vitro*, miR-208a и miR-133a предотвращают миокардиальный фиброз [52, 53], а miR-21 и miR-22 наоборот способствуют миокардиальному фиброзу, за счет увеличения пролиферации сердечных фибробластов [54]. Баланс между профибротическими и антифибротическими miRNAs определяет восстановление и ремоделирование миокарда ЛЖ после инфаркта.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют однозначные данные как о частоте ПАЛЖ, так и о предикторах ее формирования. Ни один из изучаемых маркеров не показал свою 100% связь с формированием ПАЛЖ. Некоторые из представленных биохимических показателей доступны в повседневной практике — маркеры повреждения миокарда, СРБ, NT-proBNP, IL-1, другие анализируются исключительно в исследовательских целях — TNF- $\alpha$ , PCSK9, ST2, MMP, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и определение их в рутинной практике недоступно из-за высокой стоимости. Перспективным является определение наиболее значимых маркеров, их комбинации между собой и с клиническими характеристиками пациента с использованием комплексного подхода для установления критериев раннего формирования ПАЛЖ с целью выявления пациентов, имеющих высокий риск развития ПАЛЖ, что является необходимым для разработки мероприятий по возможной профилактике ПАЛЖ, раннему лечению и реабилитации данной категории больных.

В связи с вышесказанным, представляется актуальным планирование и проведение проспективного регистрового исследования пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ИМ с подъемом сегмента ST и/или формированием

зубца Q на ЭКГ в сроки до 24 ч от начала болевого синдрома, при условии подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерием исключения будет являться не подписание формы информированного согласия. У пациентов будут оценены клинико-демографические, анамнестические, лабораторно-инструментальные данные (время от начала болевого синдрома до поступления, длительность болевого синдрома, возрастные и гендерные различия, вредные привычки, сопутствующая патология, индекс массы тела, показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений, данные ЭКГ, эхокардиографии, показатели общего и биохимического анализов крови, глюкозы крови, наличие острой СН по Killip, признаков хронической СН), проводимое лечение и такие биомаркеры, как СРБ, высокочувствительный TnI, NT-proBNP, IL-6, sST2, MMP-2, MMP-9, GDF-15, PCSK9, уровни которых будут определены в первые сутки ИМ и на 12-14 день, с последующей оценкой их влияния на риск развития ПАЛЖ. Также будет оценена взаимосвязь динамики уровней указанных выше биомаркеров, определяемых в первые сутки ИМ и в срок 12-14 дней от референсного ИМ, с риском развития истинной ПАЛЖ. Диагноз истинной ПАЛЖ будет ставиться на основании ультразвукового исследования сердца и определяться как истонченный пораженный инфарктом сегмент миокарда с дискинезией во время диастолы и систолы и патологическим контуром во время диастолы [55]. Планируемая длительность наблюдения за пациентами составляет 1 год. Регистрация первичных данных и формирование баз пациентов будет проводиться в табличном редакторе "Excel 2019". Статистическая обработка полученных данных — с помощью программ "STATISTICA 10" и "SPSS 23.0".

### Заключение

На основании полученных данных планируется определить независимые предикторы формирования ПАЛЖ, установить прогностическое влияние сочетания факторов на риск развития ПАЛЖ, определить "пороговые" значения для тех показателей, которые покажут связь с риском развития ПАЛЖ. По результатам исследования будут выявлены модифицируемые факторы риска формирования ПАЛЖ и запланированы новые прецизионные исследования, направленные на устранение их влияния.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Health care in Russia. 2021. Statistical collection. Rosstat. M. 2021. p. 171. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Росстат. М. 2021. с. 171.
- Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV, et al. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(11):22-6. (In Russ.) Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В. и др. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):22-6. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
- Gale CP, Allan V, Cattle BA, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2014;100(7):582-9. doi:10.1136/heartjnl-2013-304517.
- Braunwald: Heart Disease: ATextbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., Copyright © 2001 W.B. Saunders Company. P. 1197.
- Celebi S, Celebi OO, Cetin S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(6):1129-37. doi:10.5935/abc.20190226.
- You J, Gao L, Shen Y, et al. Predictors and long-term prognosis of left ventricular aneurysm in patients with acute anterior myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the contemporary era. *Thorac Dis*. 2021;13(3):1706-16. doi:10.21037/jtd-20-3350.
- Vallabhajosyula S, Kanwar S, Aung H, et al. Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020;133:32-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.07.043.
- Pavlov AV, Gordeev ML, Tereshchenko VI. Types of surgical treatment for postinfarction left aneurysms. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;38:105-12. (In Russ.) Павлов А. В., Гордеев М. Л., Терещенко В. И. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка. *Альманах клинической медицины*. 2015;38:105-12. doi:10.18786/2072-0505-2015-38-105-112.
- Grondin P, Ketz JG, Bical O. Natural history saccular aneurysms of the left ventricular. *J of Tharac cardiovasc surg*. 1979;77(1):57-64.
- Erbasan O, Turkay C, Mete A, et al. Surgical treatment of left ventricular aneurysms: a comparison of long-term follow-up of left ventricular function for classic aneurysmectomy and endoaneurysmorrhaphy techniques. *Heart Surg Forum*. 2009;12(5):E272-8. doi:10.1532/HSF98.20091066.
- Hamani A, Khatouri A, Kendoussi M, et al. Correlation between the persistence of ST elevation and left ventricular aneurysm in the post-infarction period. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1995;44(7):361-4.
- Zhang Z, Guo J. Predictive risk factors of early onset left ventricular aneurysm formation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Heart Lung*. 2020;49(1):80-5. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.09.005.
- Hirai T, Fujita M, Nakajima H, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79(4):791-6. doi:10.1161/01.cir.79.4.791.
- Tikiz H, Balbay Y, Atak R, et al. The effect of thrombolytic therapy on left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction: relationship to successful reperfusion and vessel patency. *Clin Cardiol*. 2001;24(10):656-62. doi:10.1002/clc.4960241005.
- Yu P, Xi P, Tang Y, et al. Novel Analysis of Coronary Angiography in Predicting the Formation of Ventricular Aneurysm in Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:880289. doi:10.3389/fcvm.2022.880289.
- Menon V, Lessard D, Yarzelski J, et al. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):368-72. doi:10.1016/s0002-9149(03)00651-9.
- Sun W, Liu H, Zhang N, et al. Assessment of risk factors for patients with anatomical left ventricular aneurysm post acute ST-elevation myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment models. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2015;43(1):51-5.
- Wang Z, Ren L, Liu N, et al. The relationship between post-procedural platelet count and left ventricular aneurysm in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction following primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2018;76(5):899-907. doi:10.5603/KP.2018.0008.
- Anzai T. Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling. *Circ J*. 2018;23;82(3):629-35. doi:10.1253/circj.CJ-18-0063.
- Morishima I, Sone T, Tsuboi H, et al. Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: Comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol*. 2002;25(3):112-6. doi:10.1002/clc.4960250306.
- Ørn S, Manhenke C, Ueland T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1180-6. doi:10.1093/eurheartj/ehp070.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(19):1921-9. doi:10.1161/01.cir.97.19.1921.
- Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8. doi:10.1161/01.cir.0000041661.63285.ae.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140-51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
- Eitel I, Blase P, Adams V, et al. Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: Insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2011;97(8):632-40. doi:10.1136/hrt.2010.219543.
- Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351-60. doi:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;18(12):15314-28. doi:10.3390/molecules181215314.
- Dyleva YuA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Significance of stimulating growth factor ST2 and NT-proBNP in assessment of postinfarction remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):63-71. (In Russ.) Дылева Ю. А., Груздева О. В., Акбашева О. Е. и др. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-63-71.
- Kercheva MA, Ryabova TR, Gusakova AM. Adverse left ventricular remodeling and the serum levels of matrix metalloproteinases, biomarkers of myocardium dysfunction and inflammation in patients with acute primary STEMI. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(1):31-5. (In Russ.) Керчева М. А., Рябова Т. Р., Гусакова А. М. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(1):31-5. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-31-35.
- Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):243-50. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.047.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 after Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Uchasova EG, et al. Diagnostic value of the stimulating growth factor ST2 during hospitalization for myocardial infarction. *Therapeutic archive*. 2016;88(4):9-15. (In Russ.) Груздева О. В., Акбашева О. Е., Учасова Е. Г. и др. Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):9-15. doi:10.17116/terarkh20168849-15.
- Soldatova OV, Kubysheva AV, Ushakov AV, et al. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):92-100. (In Russ.) Солдатова О. В., Кубышкин А. В., Ушаков А. В. и др. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):92-100. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-92-100.
- Scărlătescu AI, Micheu MM, Popa-Fotea N, et al. IL-6, IL-1RA and Resistin as Predictors of Left Ventricular Remodelling and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):266. doi:10.3390/diagnostics12020266.
- Tiller C, Reindl M, Holzknicht M, et al. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):113-23. doi:10.1093/ehjacc/zuab110.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Abbate A, VanTassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the virginia commonwealth university-anakinra remodeling trial (2) (VCU-ART2) Pilot Study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394-400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
- Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1845-55. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.049.
- Nilsson L, Szymanowski A, Swahn E, et al. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(2):e55477. doi:10.1371/journal.pone.0055477.
- Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010;121(14):1645-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912774.
- Siwik DA, Chang DL, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ Res*. 2000;86(12):1259-65. doi:10.1161/01.res.86.12.1259.

42. Syvolap VD, Kyselov SM. Level of matrix metalloproteinase-9 and myocardium remodeling in patients with acute postinfarction aneurism of left ventricle. *Zaporozhye medical journal*. 2013;6(81):43-6. (In Russ.) Сыволап В.Д., Киселев С.М. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и ремоделирование миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка. *Запорожский медицинский журнал*. 2013;6(81):43-6.
43. Putyatina AN, Kim LB. Cardiac extracellular matrix and postinfarction reparative fibrosis (Part 2). *Journal of Medical and Biological Research*. 2017;5(1):78-89. (In Russ.) Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 2). *Журнал медико-биологических исследований*. 2017;5(1):78-89. doi:10.17238/issn2542-1298.2017.5.178.
44. Trufanov KV, Rakita DR, Vulekh VM, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of left ventricular remodeling during hospital period of acute myocardial infarction. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;20(4):87-91. (In Russ.) Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012;20(4):87-91.
45. Nilsson L, Hallén J, Ata D, et al. Early measurements of plasma matrix metalloproteinase-2 predict infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(1):31-6. doi:10.1136/heartjnl-2011-300079.
46. Yang CL, Zeng YD, Hu ZX, et al. PCSK9 promotes the secretion of pro-inflammatory cytokines by macrophages to aggravate H/R-induced cardiomyocyte injury via activating NF- $\kappa$ B signalling. *Gen Physiol Biophys*. 2020;39(2):123-34. doi:10.4149/gpb-2019057.
47. Ding Z, Wang X, Liu S, et al. PCSK9 expression in the ischaemic heart and its relationship to infarct size, cardiac function, and development of autophagy. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1738-51. doi:10.1093/cvr/cvy128.
48. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e106294. doi:10.1371/journal.pone.0106294.
49. Minana G, Nunez J, Bayes-Genis A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):117-22. doi:10.1002/ehf2.12533.
50. Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):787-93. doi:10.1001/jamacardio.2020.0764.
51. White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2801-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz299.
52. Xiao Y, Zhao J, Tuazon JP, et al. MicroRNA-133a and Myocardial Infarction. *Cell Transplant*. 2019;28(7):831-8. doi:10.1177/0963689719843806.
53. Shyu KG, Wang BW, Cheng WP, Lo HM. MicroRNA-208a increases myocardial endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2015;31:679-90. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.026.
54. Yuan J, Chen H, Ge D, et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42:2207-19. doi:10.1159/000479995.
55. Otto K. *Clinical echocardiography: a practical guide*. М.: Logosphere, 2019. p. 1320. (In Russ.) Отто К. *Клиническая эхокардиография: практическое руководство*. М.: Логосфера, 2019 p.1320. ISBN: 5986570642.