

*На правах рукописи*

**Черник Татьяна Александровна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСТВОРИМОГО СУПРЕССОРА  
ТУМОРОГЕННОСТИ 2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Кравченко Андрей Яковлевич

**Официальные оппоненты:**

**Смирнова Елена Амишевна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Фомин Игорь Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 26 июня 2023 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



А. А. Звягин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Актуальность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, который является осложнением большинства сердечно-сосудистых и ряда внесердечных заболеваний [Терещенко С. Н. и соавт., 2020]. ХСН длительное время остается одной из ведущих проблем здравоохранения из-за возрастающего социально-экономического ущерба, наносимого патологией обществу [Lesyuk W. и соавт., 2018; Смирнова Е. А. и соавт., 2021]. Неблагоприятная эпидемиологическая тенденция, связанная с ХСН, обусловлена демографическим старением популяции, увеличением заболеваемости и улучшением выживаемости среди пациентов групп риска возникновения ХСН, а также повышением эффективности мероприятий по выявлению данного синдрома [Ларина В.Н., 2021; Фомин И. В. и соавт., 2021]. При этом дорогостоящее лечение, периодические дестабилизации течения, частая потребность в госпитализации и высокая инвалидизация среди этих пациентов требуют высоких экономических затрат. [Maddox T.M. и соавт., 2021; Драпкина О.М. и соавт., 2021]. Кроме того, следует отдельно подчеркнуть высокую летальность при ХСН, которая сопоставима с таковой при основных формах злокачественных новообразований. [Askoхylakis V. и соавт., 2010]. Было установлено, что пятилетняя выживаемость среди пациентов с ХСН составляет 56,7%, а десятилетняя - 34,9% [Jones N.R. и соавт., 2019].

В течении ХСН выделяют периоды стабильного состояния и декомпенсации. Периоды декомпенсации связаны с высокой потребностью в госпитализации, с увеличением стоимости лечения, а также ухудшением прогноза пациента [Виноградова Н. Г., 2019; Okumura N. и соавт., 2016; Фомин И. В. и соавт., 2020; Смирнова Е. А. и соавт., 2022]. Таким образом, не только своевременная первичная профилактика, но и эффективный мониторинг и поддержание стабильного состояния при ХСН являются важным рычагом влияния на социально-экономические последствия патологии.

Традиционно состояние пациентов с ХСН оценивалось с помощью контроля выраженности симптомов, а также проведения стандартного протокола эхокардиографического исследования [Терещенко С. Н. и соавт., 2020]. Однако такой алгоритм не позволяет проводить адекватный мониторинг ХСН с целью профилактики декомпенсаций. Это способствовало поиску новых методик контроля состояния данной группы пациентов и привело к активному изучению возможностей биомаркеров ХСН. [Кожевникова М.В. и соавт., 2021].

На сегодняшний момент в качестве «золотого стандарта» среди биомаркеров ХСН выделяют N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) [Драпкина О.М. и соавт., 2021]. Он используется для первичной диагностики синдрома, дифференциальной диагностики, мониторинга и контроля эффективности терапии. [Cunningham J.W. и соавт., 2021]. Тем не менее, этот лабораторный

метод исследования не лишен недостатков. Существует целый ряд состояний, способных повлиять на уровень NT-proBNP, и, как следствие, привести к ложноположительным и ложноотрицательным результатам исследования [Brunner-La Rocca Н.Р., и соавт., 2019]. Кроме того, у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса NT-proBNP часто находится в пределах пороговых значений и не позволяет адекватно оценить состояние пациента. [Januzzi J.L.Jr., и соавт., 2020; Мареев Ю.В., 2019]. По этим причинам возникла необходимость дальнейшего поиска биомаркеров, которые самостоятельно или в комбинации с NT-proBNP повысили бы эффективность диагностики и ведения пациентов с ХСН. Одним из наиболее перспективных является растворимый супрессор туморогенности 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) [Aimo А., и соавт., 2019; Гуманова Н.Г., и соавт., 2020].

### **Степень разработанности темы**

Изучение роли sST2 в диагностике и прогнозировании течения ХСН является активно изучаемым направлением в современной медицине. Было показано, что экспрессия данного вещества связана с развитием эндогенного воспаления, апоптоза и фиброза в сердечной мышце. Однако отсутствует однозначное понимание возможностей данного биомаркера в вопросах ведения пациентов с ХСН, а многие полученные данные противоречивы.

### **Цель исследования:**

Оценить прогностическую значимость биомаркера sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### **Задачи:**

1. Оценить уровни биомаркера sST2 у пациентов с ХСН для определения выраженности процессов эндогенного воспаления и фиброза.
2. Изучить корреляционные связи sST2 и NT-proBNP у пациентов с ХСН, а также взаимосвязи уровня sST2 с клинико-инструментальными характеристиками пациентов.
3. Произвести мониторинг неблагоприятных событий у пациентов с ХСН в течение 12 мес. и проанализировать их связь с уровнями биомаркеров.
4. Разработать модели прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от исходного уровня sST2.

### **Научная новизна:**

1. Установлена связь повышения sST2 с неблагоприятными исходами, а также рядом демографических, клинических и лабораторно-инструментальных показателей при ХСН.
2. Продемонстрировано повышение риска нестабильного течения ХСН и летального исхода при возрастании sST2 и NT-proBNP.
3. Разработаны модели прогнозирования клинического течения и исходов у пациентов с ХСН.
4. Определены вероятности стабильного течения и выживания у пациентов с ХСН при условии нахождения уровней sST2 ниже пороговых значений.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В проведенном клиническом исследовании установлены возможности биомаркера sST2 в качестве лабораторного метода контроля за течением ХСН и предиктора неблагоприятных исходов. Кроме того, диагностические и прогностические возможности sST2 были сопоставлены с таковыми для NT-proBNP, который на данный момент считается эталонным биомаркером для пациентов с ХСН.

На основе построенных прогностических моделей может осуществляться индивидуализированный подход к терапии ХСН в целях модификации прогноза, что будет способствовать снижению частоты декомпенсаций, госпитализаций и летальных исходов, связанных с данным синдромом.

### **Методология и методы исследования**

Исследование являлось одноцентровым и проспективным. В целях сбора первичной информации были проведены опрос пациентов, расчет индекса массы тела, частоты сердечных сокращений, определение насыщения капиллярной крови кислородом, артериального давления и физикальные методы обследования с целью выявления признаков застойных явлений, а также тест шестиминутной ходьбы. Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, а также иммуноферментный анализ крови с определением уровней NT-proBNP, sST2, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и тиреотропного гормона (ТТГ). В качестве инструментальных методов использовано эхокардиографическое исследование. Математическая и статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATGRAPHICS Centurion 18, версия 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., США).

**Достоверность и обоснованность результатов** была обеспечена репрезентативностью сформированной выборки пациентов, достаточным объемом собранного первичного материала, соблюдением регламента сформированного дизайна исследования, формированием заключений на основе результатов математических и статистических методов обработки данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Уровни sST2 в крови пациентов с ХСН превышали установленные пороговые значения для здоровых индивидуумов.
2. Уровни sST2 и NT-proBNP имели корреляционные связи с рядом показателей, отражающих нарастание тяжести течения ХСН и определяющих патогенетическую связь каждого биомаркера с различными процессами.
3. Повышение уровней sST2 связано с повышением риска декомпенсации ХСН и летального исхода.
4. Построенная модель прогнозирования летального исхода у пациентов с ХСН, включающая уровни sST2 в качестве переменной, может позволить повысить эффективность ведения пациентов с данным синдромом.

5. Вероятность стабильного течения и выживания у пациентов с ХСН с уровнем sST2, не превышающем порогового значения, более высокая, чем у пациентов с ХСН и уровнем sST2 выше данного значения.

#### **Личный вклад автора**

В разработке дизайна исследования автору принадлежала одна из основных ролей и автор являлся основным исполнителем дизайна. Им лично осуществлялся анализ российских и иностранных литературных источников, набор участников исследования, разработка медицинской карты пациента и их заполнение, сбор данных о течении и исходах патологии, анализ полученных данных и их интерпретация, статистический и математический анализ данных, формулирование выводов. Личная доля участия автора в работах, выполненных в соавторстве, составляет около 80%.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты работы соответствуют пунктам 2,3,5 паспорта научной специальности Внутренние болезни (медицинские науки).

#### **Апробация работы**

Основные результаты, выводы и положения исследования были представлены и обсуждены на конгрессах и конференциях, список которых указан далее:

1. Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» (г. Москва, 2021 г.),
2. Международная научно-практическая конференция Российско-Китайской ассоциации медицинских университетов «Клиническая медицина и фармация – 2021» (г. Харбин, КНР, 2021 г.),
3. Международная научно-практическая конференция «XIV Конгресс кардиологов Республики Казахстан» (г. Алмата, Казахстан, 2022 г.),
4. 6-й Академический медицинский форум Молодежной Российско-Китайской ассоциации медицинских университетов (г. Харбин, КНР, 2022 г.),
5. Российско-китайская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой недостаточности и пути их решения» (г. Воронеж, 2022 г.),
6. XII Международный Интернет Конгресс специалистов по внутренним болезням, Конкурс молодых ученых (г. Москва, 2022 г.).

#### **Внедрения результатов исследования**

Результаты, полученные в исследовании, были апробированы и внедрены в процесс лечебно-диагностической деятельности БУЗ ВО «Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1» (главный врач – к.м.н. И.Н. Банин) и учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой - д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский).

## **Публикации**

По теме исследования опубликовано 11 научных работ, из них - 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 – в базах данных Web of Science, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2019667733.

## **Объем и структура диссертационной работы**

Общий объем текста диссертационной работы составляет 120 страниц машинописного текста, в том числе содержит 27 таблиц и 19 рисунков. Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Список литературы состоит из 140 источников, в том числе 40 отечественных и 100 зарубежных источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных**

Сформированная выборка состояла из 120 пациентов с установленным диагнозом ХСН. Женщины составили 62,5% выборки (n=75) и 37,5% составили мужчины (n=45). Средний возраст равнялся  $66,37 \pm 8,47$  лет.

Основанием для постановки диагноза ХСН служили клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая сердечная недостаточность» (2020). Процедура постановки диагноза включала в себя сбор и анализ жалоб, данных физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования. Для определения функционального класса (ФК) ХСН был использован тест 6-минутной ходьбы и классификация New York Heart Association (1994).

Медикаментозное лечение ХСН проводилось в соответствии со стандартным алгоритмом ведения пациентов с данным синдромом и включало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При наличии застойных явлений назначались диуретики. При возникновении нежелательных лекарственных реакций в ответ на применение ингибиторов АПФ назначались антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Исследование включало в себя проведение двух этапов. На первом этапе осуществлялось включение пациентов в исследование, сбор жалоб и анамнеза, проведение лабораторных и инструментальных методов обследования. Второй этап заключался в сборе информации о клиническом течении и исходах ХСН за 1 календарный год (12 месяцев). Регистрировались два варианта клинического течения: стабильное и с периодами острой декомпенсации ХСН, а также два варианта исходов: выживание пациента и летальный исход.

Пациенты были включены в исследование при условии соответствия следующим критериям: возраст от 40 до 80 лет, наличие диагноза ХСН, а также согласие на участие.

При формировании выборки также был использован ряд критериев не включения: кардиомиопатии, ревматические и врожденные клапанные пороки сердца, персистирующая и постоянная формы фибрилляции предсердий, стабильная стенокардия напряжения ФК IV, прогрессирующая стенокардия / инфаркт миокарда (ИМ) давностью <3 месяцев, анемия тяжелой степени, заболевания щитовидной железы с нарушением функции, хроническая обструктивная болезнь легких стадий C и D по классификации Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек стадии С3б и более тяжелые, цирроз печени, злокачественные новообразования, состояния, препятствующие прохождению теста 6-минутной ходьбы (заболевания опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями и неврологические заболевания – парезы/параличи нижних конечностей), психические заболевания и состояния, препятствующие сбору анамнеза и общению с пациентом.

В сформированной выборке доля пациентов с ХСН I ФК составила 21,67% (n=26), ХСН II ФК – 47,5% (n=57), ХСН III ФК – 27,5% (n=33), ХСН IV ФК – 3,33% (n=4).

В соответствии с данными ЭхоКГ в исследуемой выборке преобладали пациенты с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) (63%, n=76). ХСН с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) была установлена у 24% выборки (n=15), ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНснФВ) – у 13% (n=29).

#### **Методы обследования пациентов**

Были проведены сбор жалоб, физикальные методы обследования с целью выявления признаков застойных явлений, измерение АД, определялись ИМТ, ЧСС, SpO<sub>2</sub>. Были определены показатели общего анализа крови (автоматический анализатор MINDRAY BC-5300 (КНР)), биохимического анализа крови (автоматический анализатор MINDRAY BS-200E (КНР)).

Для определения уровней sST2, NT-proBNP и вч-СРБ использовались иммуноферментные наборы для количественного определения указанных веществ в образцах сыворотки венозной крови. Применялся «сэндвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения NT-proBNP был использован набор реактивов NTproBNP-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия). Диапазон определяемых величин составлял от 0 до 2650 пг/мл. Для оценки sST2 применялся набор реактивов Presage® ST2 (Critical Diagnostics, США) с определяемым диапазоном от 2 до 200 нг/мл. Уровни вч-СРБ были определены с помощью набора реактивов СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный (Вектор-Бест, Россия) с диапазоном измерений от 0 до 10 МЕ/л. Для проведения анализа был использован автоматический анализатор IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Забор крови осуществлялся утром натощак.

Для регистрации показателей ЭхоКГ применялся стандартный протокол проведения двумерной эхокардиографии у взрослых пациентов.

Обследование было реализовано с помощью диагностической ультразвуковой системы EPIQ5.

### **Математическая и статистическая обработка данных**

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATGRAPHICS Centurion 18, версия 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., США).

Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка, а также через оценку эксцесса и асимметрии. При условии нормального распределения данных, количественные величины были представлены в виде выборочного среднего ( $M$ )  $\pm$  стандартного отклонения ( $CO$ ). При ненормальном распределении переменной, данные представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и 95,0% доверительного интервала (ДИ) или межквартильного размаха между 25 и 75 перцентилями. Частоты категориальных переменных были выражены в процентах.

Для определения зависимостей между переменными был использован корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Интерпретация силы корреляционной связи проводилась относительно шкалы Чеддока. Сильной считалась корреляционная связь при значении коэффициента корреляции ( $r$ )  $\geq 0,71$ , средней силы – при  $r$  от 0,5 до 0,7, слабой – при  $r$  от 0,3 до 0,5 и очень слабой – при  $r$  от 0,3 до 0. Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

Критерий Манна - Уитни был применен для сравнения ключевых анализируемых показателей в группах пациентов, сформированных в изучаемой выборке в соответствии с их уровнями sST2 и NT-proBNP относительно целевых показателей, а также на основании их клинического течения ХСН.

В соответствии с разделением ХСН на три фенотипа в зависимости от степени сохранности ФВ ЛЖ, пациенты были разделены на три группы. Медианы ключевых показателей в сформированных группах сравнивались с помощью критерия Краскела-Уоллеса с применением поправки Бонферрони.

В соответствии с общепринятыми пороговыми значениями NT-proBNP и sST2 были определены отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для вероятности отсутствия декомпенсаций и выживания пациентов с ХСН в течение 12 месяцев в зависимости от их уровней исследуемых биомаркеров.

Для клинических случаев, когда невозможно оценить уровень sST2 у пациентов с ХСН были предложены способы расчёта данной величины с использованием других показателей. Для прогнозирования уровней sST2 у пациентов с ХСН было получено уравнение множественной регрессии для расчёта sST2, включающее предикторы, которые имели наибольший коэффициент корреляции с уровнями sST2. Для определения модели с наибольшей прогностической силой были использованы скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$ , критерий Маллоуза и информационный критерий Акаике. Подобным образом были построены наиболее

информативные модели для прогнозирования клинического течения и исхода ХСН.

## Результаты исследования

### 1. Анализ связей биомаркеров, клинического течения и исходов у пациентов с ХСН

Анализ уровней sST2 венозной крови пациентов с ХСН в исследуемой выборке позволил выявить медиану признака равную 32,15 нг/мл [22,39; 38,59]. Минимальный зарегистрированный уровень признака находился на уровне 11,27 нг/мл, максимальное значение sST2 равнялось 86,33 нг/мл. При оценке уровня sST2 с позиции прогноза течения ХСН, целесообразно ориентироваться на его результат исследования относительно 35 нг/мл [Aimo A. и соавт. 2017]. Доля пациентов, уровень sST2 которых находился ниже 35 нг/мл, составила 65% от общего числа (n=78), соответственно у 35% пациентов (n=42) данный показатель превышал установленный порог. На рисунке 1 представлены диаграммы размаха уровней sST2 пациентов различных ФК ХСН.

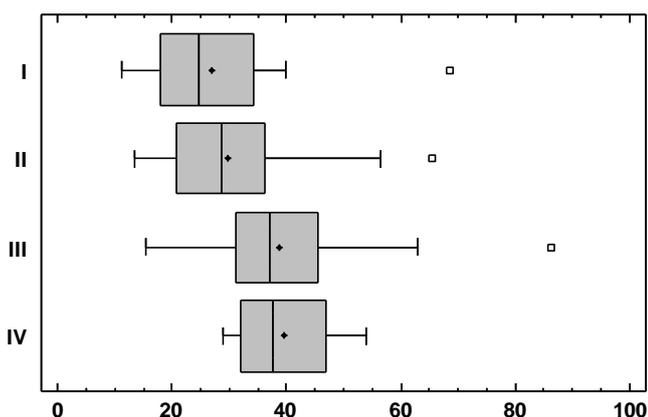


Рисунок 1 – Диаграммы размаха уровней sST2 у пациентов различных ФК ХСН

По оси X отмечены значения уровня sST2, по оси Y указан ФК ХСН для каждой диаграммы размаха.

При анализе уровней NT-proBNP в исследуемой выборке пациентов с ХСН, была установлена медиана данного параметра равная 167,5 пг/мл [40,9; 401,5], что превышает предложенный порог для стабильных пациентов, равный 125 пг/мл. Регистрируемый диапазон показателей составлял от 0 пг/мл до 2650 пг/мл. Превышение порогового значения для NT-proBNP было зарегистрировано у 60% (n=72), следовательно, 40% пациентов (n=48) имели уровни NT-proBNP в пределах установленного порога.

При анализе данных 2 этапа исследования были получены следующие результаты: среди пациентов I ФК нестабильное течение было зарегистрировано у 8 из 26 участников (30,8%), и не было ни одного летального исхода к концу периода наблюдения. Среди 57 пациентов II ФК 28 (49,1%) перенесли декомпенсацию ХСН, а также 1 (0,83%) пациент умер. Нестабильное течение ХСН имели 25 из 33 (75,8%) пациентов III, количество летальных исходов равнялось 4 (3,33%). Все пациенты IV ФК имели нестабильное течение, и 2 (50%) из них умерли за период наблюдения.

Результаты корреляционного анализа уровней изучаемых биомаркеров и данных, полученных при сборе жалоб, анамнеза и физикальных данных, позволили выявить статистически значимую положительную корреляционную связь между уровнем sST2 и периферическими отеками (слабая сила связи), возрастом, жалобой на сердцебиение и повышенную утомляемость, систолическим артериальным давлением (САД), влажными мелкопузырчатыми хрипами, наличием ИМ в анамнезе, сахарным диабетом (СД) 2 типа и ФК ХСН (очень слабая сила связи).

Уровень NT-proBNP имел статистически значимую положительную корреляцию с возрастом, периферическими отеками, наличием ИМ в анамнезе, ФК ХСН (слабая сила связи), жалобой на повышенную утомляемость и влажными мелкопузырчатыми хрипами (очень слабая сила связи), а также отрицательную корреляционную связь с SpO<sub>2</sub> (слабая сила связи), диастолическим артериальным давлением (ДАД) и ИМТ (очень слабая сила связи). Коэффициенты корреляции и уровень значимости указанных корреляционных связей представлен в таблице 1.

Корреляционный анализ результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и изучаемых биомаркеров выявил статистически значимую положительную корреляционную связь уровня sST2 и размера левого предсердия (ЛП) из парастернального доступа (слабая сила связи), горизонтального размера ЛП из апикального доступа, наличия локальных нарушений сократимости миокарда и горизонтальным размером правого предсердия (ПП) (очень слабая сила связи), а также отрицательную корреляционную связь с уровнем альбумина (слабая сила связи).

Уровень NT-proBNP имел статистически значимую положительную корреляционную связь с вертикальным и горизонтальным размерами ЛП из апикального доступа, индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (слабая сила связи), размером ЛП из парастернального доступа, наличием локальных нарушений сократимости миокарда и вертикальным размером ПП (очень слабая сила связи), а также отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ (слабая сила связи). Коэффициенты корреляции и уровень значимости указанных корреляционных связей представлен в таблице 2.

Таблица 1 – Результаты корреляционного анализа жалоб, анамнеза, объективного осмотра и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p
Возраст	<b>0,20</b>	<b>0,0294</b>	<b>0,34</b>	<b>0,0002</b>
Сердцебиение	<b>0,19</b>	<b>0,0367</b>	0,15	0,0987
Повышенная утомляемость	<b>0,23</b>	<b>0,0115</b>	<b>0,25</b>	<b>0,0061</b>
SpO2	-0,23	0,0579	<b>-0,41</b>	<b>0,0008</b>
САД	<b>0,19</b>	<b>0,0427</b>	-0,10	0,2603
ДАД	0,12	0,1885	<b>-0,26</b>	<b>0,0050</b>
ИМТ	0,13	0,1485	<b>-0,18</b>	<b>0,0464</b>
Периферические отеки	<b>0,39</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,31</b>	<b>0,0009</b>
Влажные мелкопузырчатые хрипы	<b>0,23</b>	<b>0,0140</b>	<b>0,25</b>	<b>0,0064</b>
ИМ в анамнезе	<b>0,25</b>	<b>0,0056</b>	<b>0,34</b>	<b>0,0002</b>
СД 2 типа	<b>0,18</b>	<b>0,0466</b>	0,10	0,2675
ФК ХСН	<b>0,39</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,38</b>	<b>0,0000</b>

Таблица 2 – Результаты корреляционного анализа результатов лабораторно-инструментальных методов исследования и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p
Альбумин	<b>-0,37</b>	<b>0,0021</b>	<b>-0,47</b>	<b>0,0001</b>
ЛП (вертикальный размер из апикального доступа)	0,06	0,5324	<b>0,33</b>	<b>0,0006</b>
ЛП (горизонтальный размер из апикального доступа)	<b>0,20</b>	<b>0,0368</b>	<b>0,32</b>	<b>0,0012</b>
ЛП из парастернального доступа	<b>0,35</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,29</b>	<b>0,0019</b>
ФВ ЛЖ	-0,07	0,4292	<b>-0,38</b>	<b>0,0000</b>

Продолжение таблицы 2

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p
Локальные нарушения сократимости	<b>0,20</b>	<b>0,0332</b>	<b>0,29</b>	<b>0,0016</b>
ИММЛЖ	-0,12	0,3646	<b>0,35</b>	<b>0,0098</b>
ПП, вертикальный размер	-0,04	0,7765	<b>0,26</b>	<b>0,0346</b>
ПП, горизонтальный размер	<b>0,28</b>	<b>0,0001</b>	0,19	0,1324

Кроме того, оба исследуемых биомаркера имели статистически значимую положительную корреляционную связь с клиническим течением ХСН и летальными исходами. Коэффициенты корреляции и уровень значимости указанных корреляционных связей представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения пациентов с ХСН в динамике и уровней биомаркеров

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p
Клиническое течение ХСН	<b>0,29</b>	<b>0,0013</b>	<b>0,26</b>	<b>0,0042</b>
Летальный исход	<b>0,26</b>	<b>0,0045</b>	<b>0,32</b>	<b>0,0006</b>

Также были определены силы и направление корреляционных связей между регистрируемыми исходами наблюдения через 12 месяцев, данными анамнеза и физикального обследования пациентов.

Клиническое течение имело статистически значимую положительную корреляционную связь с периферическими отеками, ФК ХСН (слабая сила связи), наличием влажных мелкопузырчатых хрипов, стабильной стенокардией напряжения (ССН) и ИМ в анамнезе (очень слабая сила связи), а также отрицательную корреляционную связь с SpO<sub>2</sub> (очень слабая сила связи).

Исходы имели статистически значимую положительную корреляционную связь с наличием инфаркта миокарда в анамнезе (слабая сила связи), периферическими отеками, влажными мелкопузырчатыми хрипами, ФК ХСН и стадией хронической болезни почек (ХБП), а также отрицательную корреляционную связь с SpO<sub>2</sub> (слабая сила связи). Коэффициенты корреляции и уровень значимости указанных корреляционных связей представлен в таблице 4.

Была определена статистически значимая положительная корреляционная связь между клиническим течением ХСН и горизонтальным размером ЛП из апикального доступа, горизонтальным размером ПП (слабая

сила связи), уровнем мочевины, вертикальным размером ЛП из апикального доступа, ЛП из парастернального доступа, размером правого желудочка (ПЖ) (очень слабая сила связи), а также отрицательная корреляционная связь с уровнем альбуминов и ФВ ЛЖ (очень слабая сила связи).

Статистически значимая положительная корреляционная связь была установлена между исходами наблюдения и горизонтальным размером ПП (слабая сила связи), вертикальным и горизонтальным размерами ЛП из апикального доступа, ЛП из парастернального доступа, конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ), конечно-систолическим размером ЛЖ (КСР ЛЖ), размером ПЖ и вертикальным размером ПП (очень слабая сила связи), а также отрицательная корреляционная связь с ФВ ЛЖ (очень слабая сила связи). Коэффициенты корреляции и уровень значимости указанных корреляционных связей представлен в таблице 5.

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения с данными анамнеза и физикального обследования пациентов

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
SpO <sub>2</sub>	<b>-0,29</b>	<b>0,0152</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,0063</b>
Периферические отеки	<b>0,33</b>	<b>0,0061</b>	<b>0,24</b>	<b>0,0464</b>
Влажные мелкопузырчатые хрипы	<b>0,24</b>	<b>0,0451</b>	<b>0,29</b>	<b>0,0160</b>
ССН	<b>0,25</b>	<b>0,0382</b>	-0,00	0,9917
Инфаркт миокарда в анамнезе	<b>0,28</b>	<b>0,0154</b>	<b>0,30</b>	<b>0,0076</b>
ФК ХСН	<b>0,32</b>	<b>0,0055</b>	<b>0,29</b>	<b>0,0107</b>
ХБП	-0,17	0,1330	<b>0,23</b>	<b>0,0452</b>

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения пациентов с ХСН в динамике и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
Мочевина	<b>0,26</b>	<b>0,0324</b>	0,03	0,8284
Альбумин	<b>-0,26</b>	<b>0,0318</b>	-0,21	0,0827

Продолжение таблицы 5

Показатели	Клиническое течение	p	Исход	p
ЛП (вертикальный размер из апикального доступа)	<b>0,23</b>	<b>0,0175</b>	<b>0,25</b>	<b>0,0110</b>
ЛП (горизонтальный размер из апикального доступа)	<b>0,33</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,29</b>	<b>0,0038</b>
ЛП из парастернального доступа	<b>0,26</b>	<b>0,0087</b>	<b>0,28</b>	<b>0,0039</b>
КДР ЛЖ	0,17	0,0855	<b>0,21</b>	<b>0,0374</b>
КСР ЛЖ	0,19	0,0521	<b>0,23</b>	<b>0,0196</b>
ФВ ЛЖ	<b>-0,20</b>	<b>0,0308</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,0168</b>
ПЖ	<b>0,28</b>	<b>0,0033</b>	<b>0,20</b>	<b>0,0481</b>
Вертикальный размер ПП	0,22	0,0817	<b>0,25</b>	<b>0,0453</b>
Горизонтальный размер ПП	<b>0,34</b>	<b>0,0051</b>	<b>0,43</b>	<b>0,0004</b>

## 2. Сравнение характеристик групп пациентов, сформированных на основании уровня sST2, ФВ ЛЖ и течения ХСН

Критерием разделения исследуемых пациентов на две группы относительно показателя sST2 являлся уровень 35 нг/мл. Результаты сравнения указали на статистически значимое различие медиан показателей клинического течения ( $W = 2013,0$ ,  $p = 0,017$ ), прогноза ( $W = 1851,0$ ,  $p = 0,004$ ) уровней NT-proBNP ( $W = 2143,5$ ,  $p = 0,0055$ ), частоты регистрации ИМ в анамнезе ( $W = 1902,0$ ,  $p = 0,0138$ ), СД 2 типа ( $W = 1915,0$ ,  $p = 0,0317$ ), ФК ХСН ( $W = 2155,0$ ,  $p = 0,0022$ ) в указанных группах. Пациенты с повышенным уровнем sST2 чаще имели нестабильное течение ХСН, выше уровни NT-proBNP и ФК ХСН, чем пациенты с sST2 в пределах целевых показателей. Также они чаще имели ИМ в анамнезе, СД 2 типа и летальный исход за период наблюдения.

Однако группы статистически значимо не отличались по полу ( $W = 1563,0$ ,  $p = 0,625$ ), возрасту ( $W = 1815,5$ ,  $p = 0,31$ ), ФВ ( $W = 1300,5$ ,  $p = 0,0632$ ), уровню вч-СРБ ( $W = 1822,5$ ,  $p = 0,306$ ), уровню ТТГ ( $W = 697,0$ ,  $p = 0,635$ ), ИМТ ( $W = 1889,0$ ,  $p = 0,168$ ), частоте регистрации ишемической

болезни сердца (ИБС) ( $W = 1626,0$ ,  $p = 0,884$ ), ССН ( $W = 1723,0$ ,  $p = 0,62245$ ), артериальной гипертензии (АГ) ( $W = 1683,0$ ,  $p = 0,4793$ ), частоте острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ( $W = 1713,0$ ,  $p = 0,236302$ ), ХБП ( $W = 733,0$ ,  $p = 0,944$ ).

При разделении пациентов на группы в соответствии с отнесением их уровня sST2 к одному из четырех интервалов, образованных медианой, верхним и нижним квартилем значений показателя были также определены частоты нестабильного течения ХСН и летальных исходов в каждой группе. При переходе от интервала наименьших значений sST2 к наибольшим значениям, доля пациентов с нестабильным течением ХСН возрастала следующим образом: 1 интервал – 30%, 2 интервал – 53,3%, 3 интервал – 63,3%, 4 интервал – 70%. Зависимость доли пациентов с нестабильным течением ХСН от медианы уровня sST2 каждого из сформированных интервалов может быть представлена уравнением вида  $Y = a + b/X$  и диаграммой рассеяния, представленной на рисунке 2. Над диаграммой рассеяния представлено уравнение двумерной регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость величин. Скорректированный  $R^2$  для представленной модели составляет 99,54%.

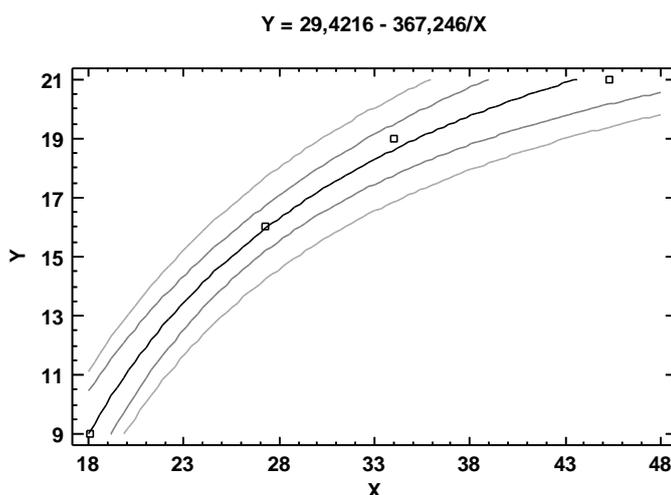


Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня sST2 и доли пациентов с декомпенсацией ХСН в этом диапазоне

По оси X отмечены медианы уровня sST2 для групп, описанных выше, по оси Y указан процент пациентов перенесших декомпенсацию ХСН в данном диапазоне значения sST2.

Подобная тенденция наблюдалась для долей пациентов, которые умерли за период наблюдения: 1 интервал – 0%, 2 интервал – 3,3%, 3 интервал – 3,3%, 4 интервал – 16,7%. Зависимость доли летальных исходов от медианы уровня sST2 каждого из сформированных интервалов может быть представлена уравнением вида  $Y = (a + b \cdot X)^2$  и диаграммой рассеяния, представленной на рисунке 3. Над диаграммой рассеяния представлено

уравнение двумерной регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость величин. Скорректированный  $R^2$  для представленной модели составляет 91,3%.

Было проведено сравнение групп пациентов, сформированных на основании клинического течения ХСН (стабильное или нестабильное течение). Медианы сформированных групп статистически значимо различались по исходам на конец периода наблюдения ( $W = 1980,0$ ,  $p = 0,0127374$ ), возрасту ( $W = 2494,5$ ,  $p = 0,000194745$ ), уровню NT-proBNP ( $W = 2331,0$ ,  $p = 0,00423629$ ), уровню sST2 ( $W = 2397,5$ ,  $p = 0,00132632$ ), ФВ ЛЖ ( $W = 1355,5$ ,  $p = 0,0227864$ ), ССН ( $W = 2281,0$ ,  $p = 0,00596098$ ), ИМ в анамнезе ( $W = 2107,5$ ,  $p = 0,00426355$ ), ФК ХСН ( $W = 2477,0$ ,  $p = 0,000092753$ ).

При этом данные группы не различались по полу ( $W = 1510,0$ ,  $p = 0,0818874$ ), уровню вч-СРБ ( $W = 1955,5$ ,  $p = 0,372144$ ), ИМТ ( $W = 1893,0$ ,  $p = 0,580228$ ), ИБС ( $W = 1927,5$ ,  $p = 0,0890299$ ), АГ ( $W = 1890,0$ ,  $p = 0,120628$ ), ОНМК в анамнезе ( $W = 1805,0$ ,  $p = 0,79587$ ), СД 2 типа ( $W = 1885,0$ ,  $p = 0,47068$ ), ХБП ( $W = 669,0$ ,  $p = 0,135282$ ).

Пациенты, у которых было зарегистрировано нестабильное течение ХСН, были старше, имели более высокие уровни NT-proBNP, sST2, более низкую ФВ ЛЖ и более высокий ФК ХСН, чем пациенты со стабильным течением ХСН. Также у них чаще регистрировалась ССН и ИМ в анамнезе.

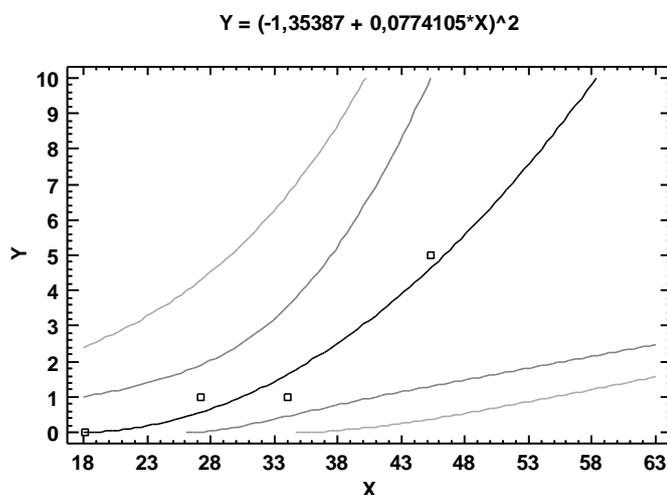


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня sST2 и доли пациентов с летальным исходом в этом диапазоне

По оси X отмечены медианы уровня sST2 для групп, описанных выше, по оси Y указан процент пациентов с летальным исходом в данном диапазоне значения sST2.

По отношению к показателю ФВ ЛЖ, исследуемые пациенты были распределены на три группы: пациенты с сохранённой ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq$

50%), пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%), со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%).

Медианы указанных групп пациентов статистически значимо различались по клиническому течению ( $H = 9,01223$ ,  $p = 0,011$ ), прогнозу ( $H = 26,3475$ ,  $p = 0,000002$ ), полу ( $H = 11,6306$ ,  $p = 0,003$ ), уровню NT-proBNP ( $H = 18,6717$ ,  $p = 0,0001$ ), ИМ в анамнезе ( $H = 31,5912$ ,  $p = 0,0000$ ),

Сформированные группы не различались по возрасту ( $H = 0,129894$ ,  $p = 0,9371$ ), ИМТ ( $H = 0,91411$ ,  $p = 0,6331$ ), уровню вч-СРБ ( $H = 1,77231$ ,  $p = 0,4122$ ), sST2 ( $H = 5,04557$ ,  $p = 0,0802$ ), ТТГ ( $H = 1,00174$ ,  $p = 0,606$ ), ИБС ( $H = 1,7$ ,  $p = 0,4274$ ), ССН ( $H = 1,1730$ ,  $p = 0,5563$ ), АГ ( $H = 1,03478$ ,  $p = 0,596$ ), ОНМК в анамнезе ( $H = 1,55907$ ,  $p = 0,4586$ ), СД 2 типа ( $H = 2,06175$ ,  $p = 0,3567$ ), ХБП ( $H = 1,47189$ ,  $p = 0,4791$ ).

При использовании поправки Бонферрони было подтверждено статистически значимое различие групп пациентов с ХСНсФВ и ХСНснФВ по клиническому течению, полу, уровню NT-proBNP, регистрации ИМ в анамнезе и по уровню NT-proBNP в группах пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ. Поправка Бонферрони не подтвердила наличие статистически значимого отличия медиан прогноза.

### 3. Прогнозирование уровней sST2, клинического течения и исходов у пациентов с ХСН

Для расчёта уровней sST2 через другие показатели был использован метод множественной регрессии со сравнением регрессионных моделей. В качестве возможных предикторов были использованы показатели, которые имели статистически значимую корреляционную связь с sST2. С помощью критерия Маллоуза и информационного критерия Акаике было установлено, что наиболее информативная модель включает данные о перенесенном ИМ, ФК ХСН, размере ЛП из парастернального доступа и исходах ХСН. Критерий Маллоуза для этой модели составил 5,23645, а информационный критерий Акаике - 5,03937.

В соответствии с этим было построено уравнение множественной регрессии:

$$sST2 = 3,65724 - 0,0858322 * \text{Возраст} - 0,00355291 * \text{NTproBNP} - 1,00617 * \text{горизонтальный размер ПП} + 8,12499 * \text{ЛП из парастернального доступа} + 2,90264 * \text{ФК ХСН} - 0,678033 * \text{ИМ в анамнезе} + 2,8203 * \text{Периферические отеки}.$$

Аналогичным образом было построено уравнение множественной регрессии для прогнозирования клинического течения ХСН в течение 12 месяцев:

$$\text{Клиническое течение} = -5,20134 - 0,0296611 * \text{Утомляемость} + 0,0601642 * \text{SpO}_2 + 0,301339 * \text{ФК ХСН} + 0,394153 * \text{ИМ в анамнезе} - 0,0212952 * \text{уровень альбумина}.$$

Это уравнение имело наибольший скорректированный коэффициент детерминации ( $R^2 = 45,3475$ ). Этой модели также соответствовало наименьшее значение критерия Маллоуза ( $C_p = -7,23408$ ).

Прогностическая модель для определения исходов течения ХСН была также построена с помощью сравнения прогностической эффективности моделей, включающих предикторы, которые имели статистически значимую корреляционную связь с исходами. На основании полученных данных было построено уравнение множественной регрессии, которое имело следующий вид:

$$\text{Исход} = -1,14937 - 0,000396199 * \text{мочевина крови} + 0,00340716 * \text{sST2} + 0,0370023 * \text{горизонтальный размер ЛП из апикального доступа} - 0,30295 * \text{КДР ЛЖ} + 0,489821 * \text{КСР ЛЖ} + 0,0133517 * \text{ФВ ЛЖ}.$$

Скорректированный коэффициент детерминации для данной модели составляет 95,59 %. Следует обратить внимание, что программа статистического анализа автоматически исключила NT-proBNP из предложенной модели, но включила показатель sST2.

Для расчёта ОШ стабильного течения ХСН в зависимости от уровня sST2 был использован логистический регрессионный анализ с определением ОШ и 95% ДИ.

Было рассчитано ОШ стабильного течения ХСН в зависимости от того, был ли уровень sST2 выше или ниже используемого порогового значения (35 нг/мл). Полученное ОШ составило 2,6 [95% ДИ 1,18; 5,74]. Данный результат указывает, что у пациентов с уровнем sST2 ниже 35 нг/мл вероятность стабильного течения ХСН в 2,6 раза выше, чем у пациентов с более высокими значениями указанного биомаркера.

Подобным образом относительно уровня sST2 было рассчитано ОШ выживаемости пациентов с ХСН. В данном случае ОШ равнялось 12,83 [95% ДИ 1,49; 110,38]. Таким образом, вероятность выживания пациентов с ХСН с нормальным уровнем sST2 в течение одного календарного года в 12,83 раза выше, чем у пациентов с ХСН с повышенным уровнем биомаркера.

## ВЫВОДЫ

1. Медиана sST2 в исследуемой выборке пациентов с ХСН составила 32,15 нг/мл, что превышает референсные значения данного биомаркера в общей популяции.
2. Уровни sST2 и NT-proBNP имели различные корреляционные связи с рядом показателей, отражающих нарастание тяжести течения ХСН и определяющих патогенетическую связь каждого биомаркера с различающимися патологическими процессами в организме пациентов, которые связаны с развитием синдрома.
3. Установлено, что при повышении уровня sST2 возрастала доля пациентов с неблагоприятным течением ХСН.
4. Разработаны модели прогнозирования клинического течения и исходов у пациентов с ХСН. Модель исходов у пациентов с ХСН через 12 месяцев, включающая показатель sST2, имела высокую прогностическую ценность, в то время как NT-proBNP не вошел в число прогностически значимых параметров модели.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Повышение уровня sST2 в сыворотке крови у пациентов с ХСН ассоциировано с нарастанием тяжести синдрома, повышением вероятности острой декомпенсации ХСН и летальным исходом.

Целесообразным является проведение лабораторного исследования с определением уровня sST2 у пациентов с ХСН вне зависимости от фракции выброса левого желудочка с целью оценки риска наступления неблагоприятного исхода и своевременной коррекции проводимого лечения.

Предложенная в данном исследовании модель прогнозирования наступления летального исхода в течение 12 месяцев может быть использована в клинической практике у пациентов с ХСН.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным в дальнейших разработках является серийное исследование уровней sST2. В сочетании со сбором данных о частоте, тяжести и условиях ведения пациентов (амбулаторный этап/стационарный этап) при наступлении острой декомпенсации ХСН, а также учете причин летальных исходов, это позволит наиболее точно определить алгоритм ведения пациентов с ХСН в соответствии с его прогнозами.

Кроме того, в будущих работах необходимо проанализировать возможности использования sST2 для контроля эффективности методов и объемов используемой терапии. Это также позволит установить влияние принятых методов лечения на патогенетические механизмы, оцениваемые с помощью данного биомаркера.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ уровня IL1R1 у пациентов с ХСНсФВ и ХСНснФВ / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, Г. Г. Прозорова, А. Я. Кравченко, Т. А. Черник // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 82. – С. 79-83.
2. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. Я. Кравченко, А. В. Будневский, Р. Е. Токмачев, Т. А. Черник // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № S3. – С. 79-85.
3. Изучение концентраций рецепторов 1 типа к интерлейкину 1 и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / Т. А. Черник, Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, Е. В. Токмачев, Я. С. Шкатова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Том 20, № S1. – С. 92-93.
4. Изучение концентраций рецепторов 1 типа к интерлейкину 1 и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с ХСНсФВ и

- ХСНснФВ / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова, Н. В. Резова, Т. А. Черник // Профилактическая медицина. – 2021. – Том 24, № 5–2. – С. 67.
5. Кравченко, А. Я. Стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (sST2) при хронической сердечной недостаточности / А. Я. Кравченко, Т. А. Черник, Р. Е. Токмачев // Терапия. – 2022. – № S4. – С. 68-70.
  6. **Прогнозирование исходов при хронической сердечной недостаточности с использованием растворимого супрессора туморогенности 2 / Т. А. Черник, А. Я. Кравченко, А. В. Будневский, Р. Е. Токмачев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2023. – Том 22, № 1. – С. 15-21.**
  7. Растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2) как предиктор неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности / А. Я. Кравченко, А. В. Будневский, Т. А. Черник, Р. Е. Токмачев // Терапия. – 2023. – № 1. – С. 63-69.
  8. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667733 Российская Федерация. Регистр пациентов с хронической сердечной недостаточностью: № 2019666660: заявл. 19.12.2019: опублик. 26.12.2019 / А. В. Будневский, С. С. Пронин, А. В. Концевая, А. А. Натаров, А. Я. Кравченко, Р. Е. Токмачев, Н. И. Остроушко, Н. Е. Нехаенко, Г. М. Мещерякова, Е. В. Белозерова, Т. А. Черник; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**
  9. ST2 в качестве биомаркера хронической сердечной недостаточности / Т. А. Черник, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, Р. Е. Токмачев, Е. В. Токмачев, Л. Е. Механтьева, Я. С. Шкатова // Боткинские чтения : Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 305-306.
  10. Potential biomarkers for heart failure diagnostics and management / R. E. Tokmachev, A. Y. Kravchenko, A. V. Budnevsky, T. A. Chernik, E. V. Tokmachev, Y. S. Shkatova // Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. – 2021. – Volume 14, № 4. – P. 1813-1816.
  11. SST2 protein serum levels in patients with chronic heart failure / R. E. Tokmachev, A. Ya. Kravchenko, A. V. Budnevsky, E. S. Ovsyannikov, T. A. Chernik, E. V. Tokmachev, Ya. S. Shkatova // International Journal of Biomedicine. – 2020. – Volume 10, № 4. – P. 342-346.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АД – артериальное давление  
Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка  
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка  
ЛП – левое предсердие  
ПП – правое предсердие  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
ССН – стабильная стенокардия напряжения  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса  
ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса  
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование  
IL1R1 – interleukin 1 receptor type I - рецептор1 типа к интерлейкину 1  
NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид  
SpO<sub>2</sub> – показатель насыщения периферической крови кислородом  
sST2 – soluble suppression of tumorigenicity 2 – растворимый супрессор туморогенности 2