

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Черник Татьяна Александровна

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

Специальность

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор А.Я. Кравченко

Воронеж – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиологические и социально-экономические аспекты хронической сердечной недостаточности.....	13
1.2. Патогенетические механизмы ХСН.....	16
1.3. Основные группы нозологий, являющихся факторами риска ХСН.....	21
1.4. Современный алгоритм диагностики ХСН.....	22
1.5. NT-proBNP как «золотой стандарт» диагностики ХСН.....	28
1.6. Перспективные биомаркеры ХСН.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, включенных в исследование	36
2.2. Возрастно-половая характеристика пациентов, включенных в исследование	42
2.3. Характеристика эхокардиографических параметров пациентов, включенных в исследование	43
2.4. Клиническая характеристика пациентов с ХСН, включенных в исследование, по отношению к сопутствующим патологиям	45
2.5. Методы физикального, лабораторного и инструментального методов обследования пациентов, включенных в исследование.....	46
2.6. Математическая и статистическая обработка данных	49
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СВЯЗЕЙ БИОМАРКЕРОВ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН	51
3.1. Клиническая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от уровней биомаркеров	51

3.2. Клиническая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от исходов заболевания.....	54
3.3. Корреляционный анализ основных характеристик пациентов с ХСН, включенных в исследование.....	56
3.4. Сравнение групп пациентов, сформированных на основании уровня sST2, NT-proBNP, ФВ ЛЖ и течения ХСН	67
3.5. Кластерный анализ основных характеристик пациентов с ХСН, включенных в исследование	79
3.6. Выводы третьей главы	82
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН.....	83
4.1. Построение уравнений двумерной регрессии для расчета уровней sST2.....	83
4.2. Построение уравнения множественной регрессии для расчета уровней sST2	86
4.3. Прогнозирование клинического течения ХСН в течение 12 месяцев.....	87
4.4. Прогнозирование исходов ХСН в течение 12 месяцев	88
4.5. Определение отношения шансов стабильного течения ХСН и выживаемости пациентов с ХСН с использованием исследуемых биомаркеров	88
4.6. Выводы четвертой главы	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	100
ЛИТЕРАТУРА.....	101
Приложение 1	118
Приложение 2.....	119

Список аббревиатур

АГ – артериальная гипертензия

АК – аортальный клапан

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДО ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МК – митральный клапан

НТГ – нарушение толерантности к углеводам

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСН – острая сердечная недостаточность

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

ССН – стабильная стенокардия напряжения

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТТГ – тиреотропный гормон

ТК – трикуспидальный клапан

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ – фракция выброса

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

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

FDA – food and drug administration – управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид

NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

RDW-CV – red cell distribution width – ширина распределения эритроцитов по объему

SpO₂ – показатель насыщения капиллярной крови кислородом

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion – показатель систолической экскурсии кольца трёхстворчатого клапана

ВВЕДЕНИЕ

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 ложно-положительным и ложно-отрицательным результатам исследования [Brunner-La Rocca H.P., 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 A., 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 был проведен 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.).

Внедрение 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические и социально-экономические аспекты хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) входит в число хронических неинфекционных заболеваний, контроль над которыми является одной из сложнейших современных задач органов здравоохранения развитых стран [Кобякова О.С. 2019]. Указанная патология формируется вследствие прогрессирования и декомпенсации большинства сердечно-сосудистых заболеваний [Терещенко С. Н. и соавт., 2020]. Несмотря на все прилагаемые усилия по профилактике и контролю над течением ХСН, её эпидемиологические показатели имеют негативную тенденцию со стремительным ростом распространенности [Maddox Т.М., и соавт., 2021;]. Основной причиной, позволяющей обосновать данный феномен, служит увеличение числа лиц в группе риска ХСН [Smeets М., и соавт., 2019; Christiansen М.Н., 2017]. Успехи в ведении пациентов этой группы позволили увеличить продолжительность их жизни, но при этом возросла доля тех, у кого медленное прогрессирование ХСН приводило к декомпенсации и развитию рассматриваемого осложнения. Таким образом, улучшение прогноза выживаемости в группах риска привело к увеличению числа пациентов с ХСН [Шляхто Е. В. и соавт., 2020].

Из-за использования различных критериев и подходов к определению патологии в исследованиях, получение однозначных эпидемиологических данных является затруднительной задачей [Bozkurt В. и соавт., 2021]. По результатам исследований, в которых были использованы наиболее общепринятые и валидизированные методы постановки этого диагноза, в мире насчитывается около 64,3 миллионов пациентов, страдающих ХСН [GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018]. При этом медиана годовой заболеваемости ХСН среди европейских стран составила 3,2 случая на 1000 человек, а медиана распространенности равнялась 17,2 случаев на 1000 человек для той же географической области [Petar М. и соавт., 2020].

По оценке распространенности ХСН с использованием данных регистров с ранее установленными случаями патологии, рассматриваемый показатель для популяции взрослого населения развитых стран был равен 1-2%. Однако применение скринингового эхокардиографического исследования позволило выявить новые, ранее не диагностированные случаи ХСН, вследствие чего полученная распространенность возросла до 4% [Groenewegen A. и соавт., 2020].

Повозрастная структура патологии неоднородна: гораздо чаще ХСН встречается в старшей возрастной группе. Поэтому средний возраст пациентов мужского пола составляет 74 года, тогда как среди женщин он является равным 79,4 года [Conrad N. и соавт., 2018]. Частота заболеваемости среди мужчин остается более высокой, чем среди женщин за исключением возрастной группы, которая включает в себя пациентов старше 74 лет [Groenewegen A. и соавт., 2020].

Современные алгоритмы ведения пациентов с ХСН позволили увеличить продолжительность жизни в данной группе, но смертность всё еще остается высокой. Пятилетняя и десятилетняя выживаемость составляет 57% и 35%, соответственно [Jones N.R. и соавт., 2019]. В структуре летальности пациентов с ХСН лидирующие позиции занимают случаи впервые возникшего синдрома и декомпенсации стабильного течения. При этом более выраженное негативное влияние длительности ХСН на вероятность летального исхода прослеживается среди женщин [Greene S.J. и соавт., 2017]. Более новые данные указывают, что декомпенсация стабильного течения и повторные госпитализации пациентов по причинам, обусловленным ХСН, связаны с более высоким уровнем смертности, чем впервые зарегистрированной случаи патологии [Butt J.H., и соавт., 2020].

Касаемо Российской Федерации, изучение эпидемиологических показателей ХСН в исследовании ЭПОХА-ХСН на территории страны за период с 1998 года по 2017 год позволили сделать ряд заключений [Поляков Д.С. и соавт., 2021]. Во-первых, общая распространенность патологии независимо от функционального класса (ФК) возросла и составляет 8,2%, в то время как ранее данный показатель находился на уровне 6,1%. Следует также учитывать, что увеличение числа пациентов в группе III-IV ФК подразумевает, что прирост новых

зарегистрированных случаев преобладает над летальностью, которая остается высокой для данной группы. Это указывает на рост доли пациентов с ХСН, имеющих наиболее неблагоприятный прогноз. Во-вторых, несмотря на большой охват пациентов с ХСН адекватной терапией, показатели летальности остаются высокими. Для группы I-II ФК общая летальность составляет 4,8% в год, для III-IV ФК 10,2% в год. Госпитальная летальность также находится на высоком уровне и составляет 6,8% [Фомин И.В. 2016].

Аналогично международным показателям, среди пациентов с ХСН в России доля мужчин больше, чем доля женщин, а оценка половой структуры в старших возрастных группах указывает на преобладание женщин. Тем не менее, показатель пятилетней смертности среди женского пола ниже – 62%, для мужчин он равняется 75% [Поляков Д.С. и соавт., 2019].

Социальный ущерб, наносимый ХСН обществу, тесно связан с экономическими потерями, которые возникают из-за утраты трудоспособности пациентами, высокой потребности в частых госпитализациях и дорогостоящем лечении. Именно затраты, связанные с госпитализацией пациентов, вносят наибольший вклад в стоимость ведения больных при данной патологии [Shafie A.A. и соавт., 2018].

Медиана значений количества пациентов с ХСН, выписанных из больниц Европы, составляет 2671 случаев (IQR 1771–4317) на миллион населения. Медиана продолжительности госпитализации этих пациентов равнялась 8,5 дней (IQR 7.38–10) [Seferovic P.M. и соавт., 2021]. Среднегодовые медицинские затраты на ведение пациентов с ХСН превышают в 3,38 раз таковые для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ХСН, а среди больных одной возрастной категории это значение равняется 1,64 [Cho H. и соавт., 2018]. Растущие расходы, связанные с терапией ХСН, являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [Maddox T.M. и соавт., 2021]. В Российской Федерации в течение одного календарного года количество госпитализаций пациентов с ХСН достигло 775,6 тысяч случаев, а общая

величина связанных с этим экономических затрат составляет 81,86 миллиардов рублей [Драпкина О.М. и соавт., 2021].

1.2. Патогенетические механизмы ХСН

Одним из очевидных начальных патогенетических звеньев ХСН является нарушение систолической и/или диастолической функции, как правило, левого желудочка (ЛЖ). Дальнейшие этапы развития разнообразны и представлены в различных пропорциях в зависимости от этиологического фактора, спровоцировавшего развитие патологии и системных факторов, способных на это повлиять [Терещенко С. Н. и соавт., 2020].

Для основного разграничения патогенетических механизмов следует использовать классификацию ХСН по степени сохранности фракции выброса (ФВ) ЛЖ. В рамках этой классификации принято выделять ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), ХСН с промежуточной ФВ (ХСНпФВ) (ФВ ЛЖ 40-49%) и ХСН со сниженной ФВ (ХСНснФВ) (ФВ ЛЖ $< 40\%$) [Терещенко С. Н. и соавт., 2020]. Гетерогенная группа пациентов с ХСНпФВ состоит из лиц, у которых ранее сохранная ФВ в результате прогрессирования патологии снизилась за пределы показателей, характерных для данной формы, а также из тех пациентов с ХСНснФВ, кто сформировал наиболее благоприятный ответ на терапию, который проявляется, в том числе, в повышении ФВ [Wilcox J.E. и соавт., 2018]. Дальнейшее изучение ХСНпФВ показало сходство терапевтических эффектов медикаментозного ведения больных с этим фенотипом и пациентов с ХСНснФВ. Данный факт свидетельствует и о патофизиологическом сходстве данных фенотипов [Шляхто Е. В. соавт., 2020].

Наилучшим образом изучены механизмы, лежащие в основе ХСНснФВ. В определенной мере их позволяет объяснить нейрогормональная теория [Ge Z. и соавт., 2019]. Развитие каскада дезадаптивных процессов в данном случае происходит из-за поражения миокарда, которое приводит к снижению сердечного выброса и ударного объема. На уровне клеточных структур миокарда это проявляется дезорганизацией системы Т-трубочек, нарушению внутриклеточного

транспорта кальция и снижению активности Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулула.

Снижение сердечного выброса, в свою очередь, воспринимается барорецепторами каротидного синуса и дуги аорты как недостаточное наполнение сосудистого русла и приводит к компенсаторному повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС) и снижению тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС) [Hartupree J. и соавт., 2017]. Оба этих процесса объединяют единым термином «дисбаланс вегетативной нервной системы». Указанный дисбаланс приводит к вазоконстрикции, патологической гипертрофии кардиомиоцитов и повышенной выработке ренина юкстагломерулярным аппаратом почек [Borovac J.A. и соавт, 2020].

Синтез ренина обеспечивает активацию второй, не менее важной в патогенезе ХСН нейрогуморальной системы, а именно ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [Sullivan R.D. и соавт., 2019]. Взаимодействие ренина с белком ангиотензиногеном, синтез которого осуществляет печень, приводит к расщеплению второго и образованию ангиотензина I. Последующим звеном системы является образование ангиотензина II в результате воздействия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на ангиотензин I. Главным источником, синтезирующим АПФ, являются легкие, а также эндотелиальные клетки сосудов [Обрезан А.Г. и соавт., 2017]. Ангиотензин II является одним из ключевых гормонов в патогенезе гипертонической болезни и ХСН, так как он обладает мощным вазоконстрикторным действием, повышает жесткость сосудистой стенки, а, воздействуя на надпочечники, увеличивает синтез альдостерона. Главная роль альдостерона в развитии патологии заключается в задержке жидкости посредством усиления реабсорбции натрия из первичной мочи. В дальнейшем было установлено, что повышенный уровень альдостерона в крови способствует патологическому ремоделированию, фиброзу миокарда и апоптозу кардиомиоцитов [Pugliese N.R. и соавт., 2020].

В ответ на активацию СНС и РААС происходит ответное повышение синтеза гормонов системы натрийуретических пептидов. В противоположность

двум описанным выше, действие этой системы можно охарактеризовать не только как компенсаторное, но и как кардиопротективное [Goetze J.P. и соавт., 2020.]. Основными биологически активными веществами, осуществляющими свое физиологическое воздействие на организм в рамках данной системы, являются предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) и натрийуретический пептид типа С (C-type natriuretic peptide, CNP). Их основные совокупные эффекты: усиление диуреза, ингибирование активности альдостерона, расширение сосудов, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие, направленное на клетки сосудистой стенки [Kuwahara K. 2021].

Таким образом, первично главенствующая гемодинамическая теория, которая сводила ХСН к нарушению насосной функции сердца, была в значительной мере дополнена нейрогормональной теорией. Это привело к сужению спектра показаний для препаратов с инотропным механизмом действия в рамках ХСН и выдвинуло на передний план лекарственных средств, противодействующих нейрогормональному дисбалансу и положительно влияющих на прогноз пациентов. Тем не менее, смертность в этой группе оставалась высокой и при условии блокады РААС и СНС. Это указывало на наличие иных патогенетических механизмов.

В первую очередь недостаточная эффективность имеющейся стандартной терапии была установлена для пациентов с ХСНсФВ, что еще раз подтверждало значимость патогенетических различий между этими двумя фенотипами. Ключевым моментом патогенеза ХСНсФВ является нарушение диастолической функции левого желудочка. Обнаружение сократительных нарушений сердечной мышцы в данной группе возможно посредством оценки деформации миокарда. [Обрезан А.Г. и соавт., 2019]. Диастолическая дисфункция (ДД) развивается из-за двух основных слагающих ее механизмов: нарушения процессов активного расслабления и повышения пассивной ригидности [Van Aelst L.N.L. и соавт., 2018]. Гемодинамическими последствиями при этом являются уменьшение

сердечного выброса и, как следствие, недостаточное снабжение тканей артериальной кровью [Соколов А. А. и соавт., 2018].

В последние годы было установлено, что значительный вклад в развитие и прогрессирование ХСН, в первую очередь ХСНсФВ, вносят нарушения процессов, лежащих в основе клеточного и молекулярного воспаления [Zannad F., и соавт., 2018]. Предположительно, основной причиной, объясняющей данный факт, является высокий процент коморбидности ХСНсФВ и заболеваний, нарушающих метаболические процессы организма [Murphy S.P. и соавт., 2020]. Именно высокий процент полиморбидных пациентов в развитых странах является ведущей причиной преобладания данной формы ХСН в эпидемиологической структуре [Borovac J.A. и соавт., 2020]. Основными сопутствующими патологиями являются ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, хронические заболевания почек, анемии, дефицит железа и хроническая обструктивная болезнь легких. Среди прочих характеристик типичного пациента с ХСНсФВ присутствует пожилой возраст и женский пол [Henning R.J. 2020; D'Amario D. и соавт., 2019].

При этих состояниях метаболические нарушения приводят, главным образом, к накоплению активных форм кислорода, нарушению биодоступности оксида азота и, как следствие, к нарушению функционирования сигнального пути циклического гуанозинмонофосфата — протеинкиназы G29. Снижение ингибирующего влияния последней на внутриклеточные гипертрофические стимулы обеспечивает развитие пассивной жесткости миокарда [Abernethy A. и соавт., 2018]. Структурными паттернами патологического ремоделирования кардиомиоцитов в данном случае являются изменения молекулярного и белкового состава базальной мембраны, нарушение процессов фосфорилирования сократительного белка титина, а также увеличение поперечного сечения кардиомиоцитов за счёт параллельного добавления саркомеров. Вследствие этих процессов формируется концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), которая обуславливает нарушение растяжимости миокарда [Paulus W.J. и соавт., 2021; Bai B. и соавт., 2019]. Вместе с повышением содержания коллагена в

кардиомиоцитах, которое обеспечивает развитие фиброза, обозначенные процессы приводят к высокой диастолической жесткости миокарда и повышению давления в ЛЖ, особенно во время физической нагрузки [Hahn V.S., 2020; Paulus W.J. и соавт., 2021]. Значительную роль в этом отводят вышеупомянутым нарушениям в функционировании титина. Установлено, что у пациентов с ХСНсФВ не происходит индуцированного растяжением фосфорилирования титина, что создает фиксированное давление наполнения в ЛЖ и, как следствие, отсутствие реакции миокарда на объемную нагрузку [Leite-Moreira A.M. и соавт., 2018].

Нарушение биодоступности оксида азота, накопление активных форм кислорода, а также повышенная экспрессия эндотелина-1 связаны с эндотелиальной дисфункцией - еще одним важным системным проявлением синдрома сердечной недостаточности (СН) [Samson R. и соавт., 2016]. Ранее основным проявлением дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН независимо от сохранности ФВ ЛЖ считали снижение физиологического ответа сосудистого русла на воздействие вазодилататоров. Иными словами, у пациентов данной группы наблюдалась стойкая системная вазоконстрикция. Факторами, предрасполагающими к развитию дисбаланса в процессах вазодилатации и вазоконстрикции, являются атеросклероз, а также метаболические и нейрогормональные нарушения, возникающие вследствие сахарного диабета, АГ и хронической болезни почек [Alem M.M. 2019].

Прогрессирующее снижение эндотелийзависимой сосудорасширяющей способности, приводит, в частности, к ухудшению почечной и коронарной перфузии и дальнейшему ухудшению функции желудочков [Zuchi C. и соавт., 2020]. Кроме того, установленными проявлениями поражения эндотелия являются нарушение процессов его репарации и регенерации, индукция апоптоза эндотелиальных клеток, последующее усиление окислительного стресса и нарушение высвобождения оксида азота, которые замыкают патологический цикл [Alem M.M. 2019]. При этом вазодилатирующий эффект возрастающих

концентраций натрийуретических пептидов оказывается несостоятелен из-за десенсибилизации организма к их воздействию [Rosenkranz S. и соав., 2016].

Еще одним гемодинамическим проявлением СН с неблагоприятным исходом, которое несколько чаще встречается у пациентов с ХСНсФВ (до 83% случаев, а при ХСНснФВ этот показатель может достигать 75%) является повышение давления в малом круге кровообращения, связанное со снижением толерантности к физической нагрузке [Беграмбекова Ю.Л. 2019, Беграмбекова Ю.Л. и соавт., 2020]. Патофизиология процесса может быть охарактеризована следующим образом: нарушение систолической и/или диастолической функции ЛЖ приводит к повышению давления наполнения левых отделов сердца и, в комбинации с системной вазоконстрикцией, которая, в том числе, затрагивает легочные сосуды, обеспечивает развитие легочной гипертензии второй группы (вследствие дисфункции ЛЖ) и недостаточности правого желудочка [Rosenkranz S. и соавт., 2016].

Таким образом, патофизиологию ХСН можно разделить на семь основных направлений: растяжение миокарда, воспаление, повреждение кардиомиоцитов, процессы ремоделирования матрикса, гормональные и функциональные нарушения в почках, нейрогормональная активация и окислительный стресс. [deFilippi C.R. и соав., 2017].

1.3. Основные группы нозологий, являющихся факторами риска ХСН

Все патологии, способные вызвать развитие ХСН, можно подразделить на три группы [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. К первой группе относятся заболевания миокарда:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС),
- интоксикации, сопровождающиеся поражением миокарда,
- иммуноопосредованные и воспалительные заболевания миокарда,
- поражения сердечной мышцы, сопровождающиеся ее инфильтрацией (при злокачественных заболеваниях и некоторых системных заболеваниях, таких как амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз и др.),

- расстройства метаболизма (связанные с гормональными нарушениями и несвязанные),
- генетические патологии.

Вторая группа заболеваний характеризуется объемной перегрузкой сердца (АГ, клапанные пороки сердца и др.), а к третьей отнесены нарушения ритма сердца.

1.4. Современный алгоритм диагностики ХСН

Клиническая картина сердечной недостаточности складывается из совокупности типичных симптомов и признаков, которые можно подразделить на более и менее специфические [McDonagh T. A. и соавт., 2021; Терещенко С. Н. и соавт., 2020].].

Основным симптомом ХСН и причиной обращения за медицинской помощью является одышка, которая отражает застойные явления в малом круге кровообращения. Этот симптом определен, как наиболее типичный и ранний для рассматриваемой патологии, но при этом он обладает низкой специфичностью [Беграмбекова Ю.Л. и соавт., 2019]. Жалоба на одышку и периферические отеки, возникающие при распространении застойных явлений на большой круг кровообращения, являются основными симптомами, которые требуют первостепенного уточнения [Vaman J.R. и соавт., 2020].

Для пациентов с ХСН может быть характерным целый ряд патологических типов дыхания. Определение признаков наличия ортопноэ широко применяется врачами-клиницистами, в том числе, и при первичном осмотре. Другими проявлениями патологии дыхания является одышка при физической нагрузке, пароксизмальная ночная одышка и бендопноэ – одышка, возникающая при наклоне тела вперед [Драгунов Д.О. и соавт., 2019]. Бендопноэ обычно возникает у пациентов при завязывании шнурков или надевании обуви и связано с поражением правого предсердия [Ларина В.Н. и соавт., 2018].

Наиболее типичными клиническими признаками ХСН принято считать повышение давления в яремных венах, гепатоюгулярный рефлюкс,

патологический III тон, смещение верхушечного толчка влево. [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. При острых состояниях, связанных с СН (острая сердечная недостаточность (ОСН) или декомпенсация ХСН, клинические проявления патологии служат основой для принятия решения и начала терапевтических мероприятий [Xang P.S. и соавт., 2018].

Для последующей верификации диагноза ХСН, пациентам требуется проведение ряда лабораторных и инструментальных методов исследования. Эхокардиография (ЭхоКГ) служит основным визуализирующим методом диагностики ХСН, так как позволяет подтвердить один из критериев – наличие структурных и функциональных нарушений в миокарде [Терещенко С. Н. и соавт., 2020]. Определение данного инструментального метода в качестве «золотого стандарта» для оценки функциональных показателей и размеров камер сердца считается оправданным по причине его высокой чувствительности, специфичности, выполнимости и отсутствию ионизирующей нагрузки [Мареев Ю.В. и соавт., 2021]. Эти характеристики позволяют при необходимости проводить исследование повторно как у стабильных пациентов, так и при неотложных состояниях, а широкая доступность метода позволяет интегрировать в рутинную практику учреждений здравоохранения [Pastore M.C. и соавт., 2020].

Определение систолической функции ЛЖ, очевидно, является ключевым моментом в диагностике пациентов с ХСН, так как позволяет установить фенотип по значению ФВ ЛЖ. В комбинации с ударным объемом и сердечным выбросом, ФВ ЛЖ представляет косвенные показатели сократительной способности ЛЖ [Mele D. 2016]. Методом выбора для расчёта ФВ ЛЖ является ультразвуковой метод дисков (Симпсона) [Alherbish A. и соавт., 2018]. Тем не менее, полагать, что пациент с ХСНсФВ не имеет нарушений систолической функции, будет неверным, так как систолическая функция ЛЖ не может быть охарактеризована одним показателем – ФВ ЛЖ. Обнаружение признаков нарушения систолической функции в этой группе пациентов возможно при применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спекл-трекинг ЭхоКГ при оценке показателей деформации миокарда [Вдовенко Д.В. и соавт., 2019]. Ранее для этих целей

применялось двухмерное доплеровское картирование, но проведение данного метода было сопряжено с рядом сложностей [Обрезан А. Г. и соавт., 2019]. Спеклтрекинг ЭхоКГ может проводиться в двухмерном и трехмерном разрешении. Полученные данные при этих двух вариантах будут подобны, но результаты, полученные с использованием двухмерного разрешения, более точно соотносятся с ФВ ЛЖ [Khan S.G. и соавт., 2016].

Оценка деформации миокарда производится в трех направлениях в соответствии с расположением мышечных слоев миокарда: продольном, радиальном и циркулярном, а также определяется скорость и направление вращения ЛЖ. Результаты исследований, включающих пациентов с ХСНсФВ и контрольную группу здоровых индивидов, позволили сделать вывод, что у пациентов с указанным фенотипом ХСН почти всегда определялось снижение глобальной продольной деформации, которая также была отличной от показателей здоровых участников исследования [Morris D.A. и соавт., 2017]. При этом следует учитывать, что ожидаемые результаты исследования будут зависеть от пола, возраста и выраженности гипертрофии миокарда исследуемого [Обрезан А.Г. и соавт., 2019].

«Золотым стандартом» в диагностике диастолической функции сердца является инвазивное исследование центральной гемодинамики во время физической нагрузки, основанное на определении соотношения давления и объемов желудочков [Шляхто Е. В. и соавт., 2020]. Физическая нагрузка необходима, так как у многих пациентов с сохраненной ФВ застойные явления и связанные с ним функциональные нарушения отсутствуют в покое [Obokata M. и соавт., 2017]. Метод считается эффективным для исключения ХСНсФВ у пациентов с одышкой неясной этиологии, связанной с физической нагрузки. Но в клинической практике данное исследование используется редко из-за связанных с ним рисков осложнений, высокой стоимости, а также трудоемким процессом обучения медицинского персонала для проведения процедуры [Bahrami H.S.Z. и соавт., 2021].

Диастолическая функция ЛЖ также может быть оценена, как с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ посредством определения показателей диастолического раскручивания, так и с помощью целого ряда других методов с использованием трансоракальной ЭхоКГ в импульсно-волновом и тканевом импульсно-волновом доплеровском режимах [Драпкина О.М. и соавт., 2020; Вдовенко Д.В. и соавт., 2019]. Наличие ДД и её тип определяется по соотношению пиков трансмитрального кровотока. Пики E и A отражают градиент давления, который возникает и изменяется в течение сердечного цикла между левыми камерами сердца. Также с помощью метода тканевой доплерографии измеряется максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, которая обозначается символом e' (разделяется на e' латеральный и e' септальный в зависимости от части фиброзного кольца, в которой этот параметр оценивают) [Осокина А.В. и соавт., 2020].

Помимо указанных параметров, для определения степени ДД необходимо получить данные о систолической скорости трикуспидальной регургитации (СС ТР), а также индексе конечно-систолического объема (ИКСО) левого предсердия (ЛП). Критериями первой степени ДД являются отношение пиков E/A, меньшее либо равное 0,8, в сочетании с $E \leq 50$ см/с. Получение пограничных значений отношения E/A в промежутке от 0.9 до 1.9 или ≤ 0.8 в сочетании с E, превышающем 50 см/с, требует контроля дополнительных трех критериев: отношение E/e' (критерий считается положительным при значении > 14), СС ТР (критерий считается положительным при значении $> 2,8$ м/с) и ИКСО ЛП (критерий считается положительным при значении > 34 мл/м²). Для того, чтобы установить вторую степень ДД, необходимо получение минимум двух дополнительных критериев, которые бы соответствовали указанным величинам. В противном случае устанавливается первая степень ДД. Критерием третьей степени ДД является отношение $E/A \geq 2$ [Sunil S.K. и соавт., 2021].

Данный алгоритм, сформированный и принятый в 2016 году, обладает значительно большей осуществимостью на практике, чем предыдущая его версия,

тем не менее существенным препятствием для его использования является частая невозможность определения СС ТР у пациента, что уменьшает количество дополнительных определенных критериев до двух. В такой ситуации алгоритм требует характеризовать клинический случай, в котором один критерий положительный, а другой отрицательный, как «невозможность определения степени диастолической дисфункции» [Bahrami, H.S.Z. и соав., 2021]. Тем не менее имеются заключения, что непосредственно СС ТР, снижая чувствительность метода, повышает при этом его специфичность [Ladeiras-Lopes R. и соавт., 2019].

В отношении клинической ситуации, когда требуется исключение или подтверждение ХСНсФВ, большей эффективностью обладает стресс-ЭхоКГ с применением физической нагрузки. Это продиктовано достаточно высокой вероятностью ложноотрицательных результатов определения E/e' в покое у этих пациентов, которое, как следствие не может исключить наличие диагноза. При этом превышение нормальных значений E/e' даже в покое подтверждает наличие высокого давления заклинивания легочной артерии, определяемого с помощью катетеризации полостей сердца [Obokata M. и соавт., 2017].

Однако показатели ЭхоКГ изолированно от других методов диагностики не могут подтвердить или опровергнуть диагноз ХСН [Merkaš S.I. и соавт., 2021]. В случае снижения ФВ ЛЖ <40% и наличии у пациента симптомов, характерных для ХСН, диагноз может считаться подтвержденным. Но, когда показатель ФВ ЛЖ указывает на фенотип ХСНпФВ или ХСНсФВ, диагностическими критериями служат структурно-функциональные нарушения миокарда, а также повышение в сыворотке крови уровней N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) [Шляхто Е.В. и соавт., 2020]. Однако на практике, как в рамках исследовательской, так и клинической работы, постановка диагноза ХСНсФВ часто является затруднительной. [Pieske В. и соавт., 2019; Мареев Ю.В. и соавт., 2019] Для упрощения этой задачи, были разработаны два алгоритма или шкалы: H₂FPEF и HFA-PEFF [Amanai S. и соавт., 2022].

Шкала H₂FPEF включает в себя следующие показатели:

1.) «H₂» соответствует двум из них: «Heavy» (*прим. автора:* с англ. «тяжелый») – показатель позволяет добавить 2 балла при условии, что индекс массы тела (ИМТ) пациента более 30 кг/м², и «Hypertensive» (*прим. автора:* с англ. «гипертонический») - прием пациентом двух и более антигипертензивных лекарственных средств расценивается, как еще один балл,

2.) «F» (atrial Fibrillation, *прим. автора:* с англ. «фибриляция предсердий») – пароксизмальная или персистирующая форма фибрилляции предсердий соответствует трём баллам,

3.) «P» (Pulmonary hypertension, *прим. автора:* с англ. «лёгочная гипертензия») – систолическое артериальное давление в лёгочной артерии, измеренное с помощью доплер-эхокардиографии, превышающее 35 мм. рт. ст. позволяет добавить один балл,

4.) «E» (Elder, *прим. автора:* с англ. «пожилой») – возраст пациента старше 60 лет предполагает добавление одного балла,

5.) «F» (Filling Pressure, *прим. автора:* с англ. «давление наполнения») – отношение $E/e' > 9$ соответствует ещё одному баллу по данной шкале.

Таким образом, пациент может получить от 0 до 9 баллов [Reddy Y.N.V. и соавт., 2018]. Диагноз ХСН может быть исключен с высокой долей вероятности при наличии 0 или 1 балла по шкале. Если сумма равняется 2-5 баллам, то для подтверждения диагноза будут необходимы дополнительные методы диагностики. Если в результате использования шкалы было получено 6 и более баллов, то с высокой долей достоверности у пациента может быть диагностирована ХСНсФВ. Использование алгоритма позволяет эффективно провести дифференциальную диагностику одышки, провоцируемой физической нагрузкой при ХСН и других состояниях, и полученные результаты соотносимы с данными при катетеризации полостей сердца. Кроме того, шкала может быть использована для прогноза летального исхода от всех причин и необходимости в повторной госпитализации пациента с ХСНсФВ [Тао Y. и соавт., 2021].

В дальнейшем был предложен новый алгоритм HFA-PEFF, в использовании которого также подчеркивалось его применимость на всех этапах оказания медицинской помощи [Pieske В. и соавт., 2019]. Алгоритм разбит на 4 шага. Первый шаг включает в себя определение симптомов, признаков, факторов риска и характерных коморбидных для ХСН патологий, а также проведение ряда лабораторно-инструментальных методов исследования: электрокардиографии, стандартной Эхо-КГ, нагрузочного теста и определение уровня NT-proBNP сыворотки крови. Второй шаг подразумевает детальный поиск структурно-функциональных нарушений миокарда посредством расширенного протокола проведения Эхо-КГ и определение уровня NT-proBNP, если оно не проводилось на первом шаге. Третий шаг включает в себя стресс-тесты для оценки диастолической функции сердца, а также инвазивные методы оценки центральной гемодинамики. Четвертый шаг используется в неоднозначных клинических ситуациях и включает в себя дополнительные методы исследования: МРТ, компьютерную томографию (КТ), сцинтиграфию, биопсию миокарда, позитронно-эмиссионную томографию, генетические и другие методы.

Представленные алгоритмы обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, но тем не менее, не лишены недостатков. Одним из таких недостатков является невозможность проведения Эхо-КГ по расширенному протоколу с определением необходимых параметров у части пациентов [Мареев Ю.В. и соавт., 2019].

1.5. NT-proBNP как «золотой стандарт» диагностики ХСН

В условиях, когда Эхо-КГ диагностика остается недоступной, для определения вероятности наличия у пациента ХСН прибегают к определению уровней биомаркеров в сыворотке крови. Биомаркерами принято считать многочисленный ряд признаков и показателей организма, которые могут быть точно и воспроизводимо измерены, и которые характеризуют физиологические/патофизиологические процессы, протекающие в нем [Califf R.M. 2018]. Они являются удобным инструментом для ранней диагностики и

достаточно строгого контроля над течением патологии. Особенно значимым их вклад является в случаях отсутствия симптоматики или при наличии исключительно неспецифических симптомов [Кожевникова М.В. и соавт., 2021].

Наиболее изученным биомаркером в отношении ХСН признается NT-proBNP [Choi Н.М. и соавт., 2019]. Синтез и секреция NT-proBNP происходит в ответ на повышение давления в камерах сердца, которое сопровождается растяжением кардиомиоцитов. Повышение продукции данного белка приводит к усилению диуреза, снижению объема циркулирующей крови, компенсируя застойные явления. Таким образом, уровень NT-proBNP может косвенно характеризовать объемные показатели и давление наполнения [Mueller С. и соавт., 2019].

Доказанная связь значений NT-proBNP в периферической крови с тяжестью и прогнозом течения ХСН обеспечили широкое внедрение этого метода в клиническую практику [Vergaro G. и соавт., 2021; Терещенко С. Н. и соавт., 2020]. Кроме того, определение уровня NT-proBNP обладает высокой отрицательной диагностической ценностью, что позволяет исключить ХСН у пациентов со значениями NT-proBNP ниже порогового. В большинстве лабораторий и клинических исследований установленным пороговым значением для стабильных пациентов указывают 125 пг/мл, для пациентов с подозрением на ОСН - 300 пг/мл [Brunner-La Rossa Н.Р. и соавт., 2019].

Поскольку положительная диагностическая ценность исследования низка, около трети случаев повышения уровней NT-proBNP возникают по иным причинам, несвязанным с СН [Merkaš S.I. и соавт., 2021]. Это обусловлено, отчасти, существенным влиянием ряда факторов на уровень биомаркера. Одним из них является возраст пациента: для людей старшего возраста характерны более высокие значения NT-proBNP. При этом высокая прогностическая ценность в качестве метода контроля над течением заболевания и вероятностью смерти от всех причин у пожилых пациентов сохраняется [Sheikh Rezaei S. и соавт., 2018]. К другим некардиальным причинам повышения NT-proBNP относится женский пол, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), лёгочная эмболия, синдром

обструктивного апноэ сна, системные инфекционные заболевания бактериальной этиологии, некоторые лекарственные препараты (химиотерапевтические лекарственные средства, применяемые в терапии онкологических заболеваний), терминальные состояния, тяжелые ожоги и выраженные метаболические нарушения.

Кардиальными факторами, способствующими повышению уровня NT-proBNP, являются: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий и проведение электрической кардиоверсии, некоторые некоронарогенные заболевания миокарда (миокардиты, кардиомиопатии), клапанные пороки сердца и ГЛЖ [Brunner-La Rocca H.P. и соавт., 2019; Kasahara S. и соавт., 2019].

Обратная патогенетическая связь наблюдается между показателями NT-proBNP и ИМТ. Средние значения биомаркера снижаются при возрастании массы тела пациента, в то время как у больных с недостаточным весом показатели NT-proBNP статистически значимо превосходят остальные группы [Vergaro G. и соавт., 2021]. В этом контексте прогностические возможности, описанные выше, сохраняются, что формирует «парадокс ожирения», который заключается в более низкой смертности среди пациентов с более высоким ИМТ, страдающих ХСН. В большей степени данный парадокс справедлив для пациентов с неишемической этиологией заболевания [Gentile F. и соавт., 2020.].

Несмотря на приведенные ранее сведения, в данный момент большинство современных алгоритмов для подтверждения диагнозов ХСНсФВ и ХСНпрФВ требуют регистрации повышения NT-proBNP [Терещенко С. Н. и соавт., 2020; McDonagh T.A. и соавт., 2021]. При этом было доказано, что у пациентов с инвазивно подтвержденной ХСНсФВ этот биомаркер может находиться в пределах референсных значений. Вероятно, определяющими особенностями фенотипа ХСНсФВ являются большая доля пациентов, страдающих ожирением, а также невысокий показатель напряжения стенок желудочков из-за характерного концентрического типа гипертрофии. Такой тип гипертрофии отличается уменьшением размеров камер, в то время как толщина стенок миокарда увеличивается [Obokata M. и соавт., 2017].

1.6. Перспективные биомаркеры ХСН

Трудности, возникающие при использовании NT-proBNP в диагностике и ведении пациентов с ХСН, закономерно способствовали дальнейшему поиску веществ, которые могут служить биомаркерами и предоставлять дополнительную информацию о патологии. Разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования ХСН, обуславливает многообразие веществ и соединений, которые сопровождают течение заболевания и могут быть рассмотрены в качестве биомаркеров [Кожевникова М.В. и соавт., 2021]. С другой стороны, создается впечатление, что ни одна, отдельно взятая молекула, по всей видимости, не способна отражать состояние всех основополагающих патогенетических механизмов развития ХСН. Эта особенность патологии создает необходимость развития мультибиомаркерного подхода, при котором каждый отдельный биомаркер характеризует состояние одного или нескольких патогенетических путей [deFilippi С.Р. и соавт., 2017].

Одним из основных растворимых в крови веществ, позволяющих судить о процессах эндогенного воспаления при ХСН, является высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) [Кожевникова М.В. и соавт., 2021; Попов Е.А., и соавт., 2018; Попов Е.А. и соавт., 2018]. В части случаев воспаление является основной причиной формирования ХСН, в других – способствует прогрессированию заболевания. Концентрация вч-СРБ так же, как и NT-proBNP, независимо связана с исходами заболевания, смертностью и может быть использована в качестве терапевтической цели [Pellicori Р. и соавт., 2020].

Вч-СРБ позволяет, в том числе стратифицировать риск развития сердечно-сосудистых событий и ХСН в группах пациентов, у которых имеются факторы, предрасполагающие к возникновению патологии. В первую очередь, высокий вч-СРБ может указывать на атеросклеротический процесс, который является следствием сосудистых воспалительных изменений [Миролюбова О.А. и соавт., 2020]. Кроме образования атером, развитие воспалительного процесса приводит к дестабилизации атеросклеротических бляшек и возникновению острого коронарного синдрома. Также повышение биомаркера может быть следствием

фибрилляции предсердий, АГ, клапанный пороков сердца, метаболического синдрома и др. [Adukauskienė D. и соавт., 2016].

Функциональное состояние почек не влияет на метаболизм вч-СРБ, основной путь выведения биомаркера осуществляется через печень. Тем не менее, существует множество других факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ: инфекции, образ жизни, особенности питания, потребление алкоголя, курение, длительность патологии и др [Adukauskienė D. и соавт., 2016].

Опираясь на вышесказанное, можно сформулировать некоторые требования для «эталонного» биомаркера ХСН: это вещество должно определяться в крови на ранних стадиях развития патологии и/или в группах риска, позволять выбрать оптимальную тактику ведения пациента, отражать как можно больше патогенетических направлений ХСН, быть тщательно изученным. При этом другие заболевания и состояния не должны влиять на его уровень [Castiglione V. соавт., 2022]. Для создания валидизированного перечня биомаркеров в США были подключены силы и средства организации, которая носит название «Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов» (FDA) [Метельская В.А. и соавт., 2020]. Один из немногих биомаркеров, который соответствует критериям валидизации FDA и, как следствие, был предложен для использования в клинической практике, это растворимый супрессор туморогенности 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) [Гуманова Н.Г. и соавт., 2020].

Первоначально была установлена роль данного вещества в качестве медиатора, потенцирующего развитие воспалительных реакций, что привело к его изучению в рамках заболеваний, характеризующихся клиническим воспалением (сепсис, ревматоидный артрит и др.). Впоследствии была выявлена связь между развитием механического стресса клеток миокарда и повышением экспрессии sST2, что привело к активному изучению этого биомаркера по отношению к кардиологическим патологиям [Скворцов А.А. и соавт., 2019].

ST2 относится к надсемейству Toll-подобных интерлейкиновых (ИЛ)-1 рецепторов и в организме человека представлен в четырёх изоформах, две из

которых являются основными. Первая из них – это sST2, растворимая форма, циркулирующая в крови. Вторая изоформа – ST2L функционирует в качестве трансмембранного рецептора [Griesenauer В. и соавт., 2017.]. Обе изоформы взаимодействуют с ИЛ-33 для реализации своей физиологической роли. Взаимодействие ИЛ-33 с ST2L обеспечивает кардиопротективный эффект за счёт подавления процессов апоптоза, фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов и воспаления. Напротив, связывание ИЛ-33 с sST2 дозозависимо приводит к подавлению вышеприведённых защитных механизмов [McCarthy С.Р., и соавт., 2018].

Возникновение интереса к изучению связи уровней sST2 и прогноза при ХСН может быть продиктовано несколькими фактами. Во-первых, активация экспрессии sST2 происходит при наличии ряда факторов риска ХСН (ИБС, АГ, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение и др.) [Murphy S.P. и соавт., 2020; Aimo А. и соавт., 2019; AbouEzzeddine О.Ф. и соавт., 2017]. Это указывает на возможный потенциал sST2 в качестве инструмента оценки риска развития ХСН и определения показаний для проведения мер первичной профилактики синдрома. Во-вторых, sST2 характеризует «потенциально обратимые» процессы в миокарде – воспаление и фиброз, а не гибель кардиомиоцитов, что в будущем может способствовать созданию новых методов лечения ХСН [Ghali R. и соавт., 2018].

Изучение возможностей использования sST2 в диагностике, прогнозировании течения и ведении пациентов с ХСН позволили обозначить круг задач, которые могут быть решены с помощью определения величин данного биомаркера. Так же, как NT-proBNP и вч-СРБ, sST2 является предиктором декомпенсации, госпитализации и смерти в группе пациентов с ХСН [Zhang Т. И соавт., 2021]. При этом его уровни, как при поступлении в стационар, так и при выписке служили прогностическим фактором смерти от сердечно-сосудистых и других причин [Aimo А. и соавт., 2017]. Было установлено, что указанный биомаркер является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у пациентов со стабильной ХСН вне зависимости от фенотипа синдрома, которые получали медицинскую помощь в амбулаторных

условиях [Aimo A. и соавт., 2017]. У пациентов с ХСНсФВ старше 80 лет sST2 позволял прогнозировать риск повторной госпитализации, связанной с ХСН а также летальный исход от всех причин, превосходя NT-proBNP [Pacho C. и соавт., 2018]. Превосходство sST2 над NT-proBNP также было показано в прогнозировании выживаемости у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН [Borovac J.A. и соавт., 2020].

Серийное исследование уровней sST2 позволяет рассчитать прогноз выживания пациента с ХСН: снижение показателей данного биомаркера на 15,5% и более за период стационарного лечения коррелировало с лучшей выживаемостью [Curinier C. и соавт., 2018]. По некоторым данным, снижение уровней описываемого вещества связано с улучшением прогноза пациентов с ХСН [Immanuel S. и соавт., 2015]. Вместе с тем имеются работы, которые показали, что повышение, но не снижение sST2 позволяло оценить прогноз при ХСН [Anand I.S. и соавт., 2014].

Независимо от NT-proBNP и вч-СРБ sST2 позволяет сформировать модель стратификации риска при ХСН, и его значения имеют сходную прогностическую силу для всех фенотипов [Castiglione V. и соавт., 2022]. Также показатель sST2 был включен в шкалу ST2-R2, характеризующую вероятность обратного ремоделирования миокарда [Aimo A. соавт., 2019].

В большинстве исследований пороговым уровнем биомаркера принимается его значение, равное 35 нг/мл, однако есть и другие предложенные пороговые значения [Aimo A. и соавт., 2019; Castiglione V. и соавт., 2022; Emdin M. и соавт., 2018; Curinier C. и соавт., 2018].

Было установлено, что sST2 позволяет проводить контроль антиремоделирующей терапии с применением бета-блокаторов и фармакологических групп, влияющих на РААС, а также контроль над состоянием пациентов с имплантированным искусственным левым желудочком [Huang W.P. и соавт., 2018; Tseng C.C.S. и соавт., 2016].

Дополнительным преимуществом sST2 перед NT-proBNP является отсутствие влияния со стороны пола, ИМТ, функции почек и АГ на его уровни. [Кожевникова М.В. и соавт., 2021; Lotierzo M. 2020].

Однако стоит указать, что имеются работы, в которых отсутствовала корреляция между уровнями sST2 и течением ХСНснФВ, но при этом уровни биомаркера были связаны с результатами оценки качества жизни пациентов. [Muhre P.L. и соавт., 2022].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют подтвердить связь sST2 с процессами воспаления и фиброза в миокарде, но его роль в качестве биомаркера ХСН нельзя считать раскрытой. Поэтому изучение sST2 является перспективным направлением исследований для определения его полного спектра диагностических и прогностических возможностей у пациентов с различными фенотипами ХСН.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Научно-исследовательская работа была выполнена на базах кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой - д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский) и БУЗ ВО «Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1» (главный врач – к.м.н. И.Н. Банин).

План проведения научно-исследовательской работы был одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 7 от 22.10.2020 г.

Сформированная выборка состояла из 120 пациентов с установленным диагнозом ХСН, госпитализированных в кардиологические и терапевтическое отделения БУЗ ВО «Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1» с сентября 2020 года по сентябрь 2021 года. Включение пациентов в исследование происходило при условии стабильной ХСН или после ее стабилизации. Данные включенных участников вносились в регистр пациентов с хронической сердечной недостаточностью (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2019667733). Женщины составили 62,5% выборки (n=75) и 37,5% составили мужчины (n=45). Средний возраст равнялся $66,37 \pm 8,47$ лет (минимальный возраст участника выборки 47 лет, максимальный возраст – 80 лет).

Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов представлена в виде таблицы 2.1.1.

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 ФК ХСН был использован тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и классификация New York Heart Association (NYHA) (1994).

Таблица 2.1.1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (клинические и демографические показатели)

Показатель	Всего
Возраст, лет	66,37±8,47
Пол (м/ж)	45/75 (37,5%/62,5%)
ИМТ (кг/м ²)	30,06±4,7
ИБС, ССН	99 (82,5%)
ИБС, ССН I ФК	19 (15,83%)
ИБС, ССН II ФК	54 (45,0%)
ИБС, ССН III ФК	26 (21,67%)
АГ	115 (95,83%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (13,45%)
Пароксизмальная ФП	14 (11,7%)
НТГ	13 (10,83%)
СД 2 типа	12 (10,0%)
ОНМК в анамнезе	5 (4,17%)
ХСН ФК NYHA I	26 (21,67%)
ХСН ФК NYHA II	57 (47,5%)
ХСН ФК NYHA III	33 (27,5%)
ХСН ФК NYHA IV	4 (3,33%)

Примечание: Возраст и ИМТ в таблице представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. Остальные величины – количество пациентов в выборке, удовлетворяющее показателю и процент, которому это количество соответствует. ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ССН – стабильная стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий.

Медикаментозное лечение ХСН проводилось в соответствии со стандартным алгоритмом ведения пациентов с данным синдромом и включало ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При наличии застойных явлений в индивидуальном порядке 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).

Распределение пациентов относительно уровня полученного образования представлено в таблице 2.1.2. Среди исследуемого контингента преобладали пациенты с высшим образованием. Пациентов с неполным средним или начальным образованием выявлено не было.

Таблица 2.1.2 – Уровень образования пациентов, включенных в исследование

Образование	Пациенты с ХСН (n=120)	
	Абсолютные значения	%
Среднее	54	45,0
Высшее	66	55,0

Касательно профессиональной занятости лиц, включенных в исследуемую выборку, около половины из них были пенсионерами, а треть – работающими. Значительно меньшее количество пациентов имели группу инвалидности, и только один являлся безработным (табл. 2.1.3).

Таблица 2.1.3 – Профессиональная занятость пациентов, включенных в исследование

Профессиональная занятость	Пациенты с ХСН (n=120)	
	Абсолютные значения	%
Работающие	46	38,33
Безработные	1	0,83
Инвалиды II-III группы по общему заболеванию	6	5,0
Пенсионеры	67	55,83

Две трети от общего числа выборки составляли пациенты, которые состояли в браке. Вдовами или вдовцами являлись около одной трети пациентов. Свой семейный статус как «никогда не состоявшие в браке» или «разведенные» охарактеризовали менее 5% исследуемых (табл. 2.1.4).

Таблица 2.1.4 – Семейный статус пациентов, включенных в исследование

Профессиональная занятость	Пациенты с ХСН (n=120)	
	Абсолютные значения	%
Состоящие в браке	77	64,17
Никогда не состоявшие в браке	2	1,67
Разведенные	5	4,17
Вдовы/вдовцы	36	30,0

Кроме того, в характеризуемой в данном исследовании выборке преобладали некурящие пациенты. Менее 15% участников подтверждали, что курят, и наименьшая доля исследуемых (7,5%) утверждали, что бросили курить более одного года назад (табл. 2.1.5).

Таблица 2.1.5 – Отношение к курению у пациентов, включенных в исследование

Профессиональная занятость	Пациенты с ХСН (n=120)	
	Абсолютные значения	%
Некурящие	94	78,33
Курящие	17	14,17
Бросили курить более 1 года назад	9	7,5

Критериями включения в исследование являлись возраст от 40 до 80 лет, наличие диагноза ХСН, а также согласие на участие.

При формировании выборки также был использован ряд критериев невключения:

1. кардиомиопатии,
2. ревматические и врожденные клапанные пороки сердца,
3. персистирующая и постоянная формы фибрилляции предсердий,
4. стабильная стенокардия напряжения ФК IV,
5. прогрессирующая стенокардия / инфаркт миокарда давностью <3 месяцев
6. анемия тяжелой степени,
7. заболевания щитовидной железы с нарушением функции,
8. хроническая обструктивная болезнь легких стадий С и D по классификации Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,
9. бронхиальная астма,
10. хроническая болезнь почек стадии С3б и более тяжелые,
11. цирроз печени,
12. злокачественные новообразования,
13. состояния, препятствующие прохождению теста 6-минутной ходьбы (заболевания опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями и неврологические заболевания – парезы/параличи нижних конечностей),
14. психические заболевания и состояния, препятствующие сбору анамнеза и общению с пациентом.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, у которых ХСН имела ишемическую этиологию, представлена в таблице 2.1.6. ИБС, стабильная стенокардия напряжения (ССН) была определена у 82,5% пациентов (n=99). Кроме того, 10,83% больных со ССН перенесли инфаркт миокарда (n=13). Постинфарктный кардиосклероз без клинических проявлений стенокардии на момент осмотра был зарегистрирован у 2,5% пациентов (n=3).

Таблица 2.1.6 – Распределение пациентов в зависимости от ССН и инфаркта миокарда в анамнезе

Инфаркт миокарда	ССН нет		ССН есть		ВСЕГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	18	15,0	86	71,67	104	86,67
ИМ	3	2,5	13	10,83	16	13,33
ВСЕГО	21	17,5	99	82,5	120	100,00

АГ была выявлена у 95,83% больных с ХСН (n=115), а доля пациентов, у которых АГ протекала в сочетании со ССН, составляла 80,83% (n=97). Изолированно от АГ ССН была зарегистрирована у 1,67% участников исследования (n=2) (табл 2.1.7).

Все пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (13,3%, n=16), включенные в исследование, также страдали АГ (табл. 2.1.8).

На основании данных, включающих табл. 2.1.6 – 2.1.8, может быть сделано следующее заключение. В исследуемой выборке пациентов ХСН чаще всего протекала в сочетании с АГ (95,8%). ССН была зарегистрирована реже (82,5%), чем АГ, но значительно чаще, чем ИМ в анамнезе (13,3%). Коморбидное течение ССН и ИМ встречалось у 10,83% (n=13), АГ и ССН у 80,83% (n=97), АГ и ИМ у 13,33 (n=16).

Таблица 2.1.7 – Распределение пациентов в зависимости от ССН и АГ

ИБС, ССН	АГ		Без АГ		ВСЕГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет ССН	18	15,0	3	2,5	21	17,5
ССН	97	80,83	2	1,67	99	82,5
ВСЕГО	115	95,83	5	4,17	120	100

Таблица 2.1.8 – Распределение пациентов в зависимости от АГ и ИМ в анамнезе

Инфаркт миокарда	АГ		Без АГ		ВСЕГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	99	82,5	5	4,17	104	86,67
ИМ	16	13,33	0	0,0	16	13,33
ВСЕГО	115	95,83	5	4,17	120	100,00

2.2. Возрастно-половая характеристика пациентов, включенных в исследование

В табл. 2.2.1 показано распределение пациентов с ХСН по полу и возрасту. В сформированной выборке преобладали женщины, они составляли около двух третей от общего числа исследуемых (62,5%, n=75). Соответственно, доля мужчин составляла 37,5% (n=45). В возрастной группе от 45 до 50 лет состояло наименьшее количество пациентов, и преобладали мужчины (мужчин – 4, женщин - 1. В возрастной группе от 51 до 60 лет также преобладали пациенты мужского пола, однако общее количество пациентов было значительно больше (15,8% мужчин (n=19) и 8,3% женщин (n=10)). В последующих возрастных группах наблюдалось наибольшее количество пациентов, и в обеих из них женщины преобладали над мужчинами. В группе от 61 до 70 лет было включено 10% мужчин (n=12) и 25,8% женщин от общего числа (n=31), в группе от 71 до 80 лет – 8,3% мужчин (n=10) и 27,5% женщин (n=33).

Таблица 2.2.1 – Возрастно-половая характеристика пациентов с ХСН

Возраст, лет	Пол			
	Мужчины, n= 45		Женщины, n= 75	
	Абс.	%	Абс.	%
45-50	4	3,33	1	0,83
51-60	19	15,8	10	8,3
61-70	12	10,0	31	25,8
71-80	10	8,3	33	27,5
Всего	45	62,5	75	37,5

2.3. Характеристика эхокардиографических параметров пациентов, включенных в исследование

В таблице 2.3.1. представлены основные ЭхоКГ параметры пациентов с ХСН, которые формировали исследуемую выборку.

Таблица 2.3.1 – Эхокардиографические показатели пациентов с ХСН

Показатели	Больные ХСН, n=120
АО, см	3,2 [3,0; 3,6]
ЛП (апикальный доступ), см (вертикальный и горизонтальный размеры)	4,75 [4,4; 5,3] / 3,7 [3,4; 4,3]
ЛП (парастернальный доступ), см	3,6 [3,2; 3,8]
КДР ЛЖ, см	5,15 [4,8; 5,5]
КСР ЛЖ, см	3,4 [3,2; 3,8]
КДО ЛЖ, мл	125,5 [109,0; 147,5]
КСО ЛЖ, мл	50,0 [41,0; 63,0]
УО, мл	76,0 [66,0; 86,0]

Продолжение таблицы 2.3.1.

Показатели	Больные ХСН, n=120
ФВ ЛЖ, %	53,2 [51,0; 55,5]
ТМЖП, см.	0,92 [0,85; 1,0]
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,9; 1,0]
Утолщение базальной части МЖП, +/-	25/95
Локальные нарушения сократимости, +/-	19/101
ИММЛЖ у мужчин, г/м ²	132,96 [108,84; 169,44]
ИММЛЖ у женщин, г/м ²	104,75 [93,62; 113,95]
АК, см	2,0 [1,8; 2,1]
Градиент давления на АК, мм.рт.ст.	9,0 [6,0; 11,0]
Регургитация на МК, +/-	55/65
Регургитация на ТК, +/-	50/70
Регургитация на АК, +/-	93/27
ПЖ, см	2,6 [2,3; 2,8]
ЛА, см	2,0 [2,18; 2,4]
TAPSE ПЖ, мм	22,0 [19,0; 25,0]
ПП, см (вертикальный и горизонтальный размеры)	4,6 [3,9; 4,85] / 3,7 [3,1; 4,0]

Примечание: Количественные данные в таблице указаны в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). АК – аортальный клапан, АО – диаметр аорты, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, ЛА – легочная артерия, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, МК – митральный клапан, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТК – трикуспидальный клапан, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, УО – ударный объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion – показатель систолической экскурсии кольца трёхстворчатого клапана.

Среди пациентов, которые приняли участие в исследовании, преобладали лица с ХСНсФВ, около четверти пациентов имели ХСНпФВ. У наименьшей доли исследуемых больных была зарегистрирована ХСНснФВ (рис. 2.3.1). Распределение пациентов по ФК ХСН соответствует представлениям об этом распределении в генеральной совокупности.

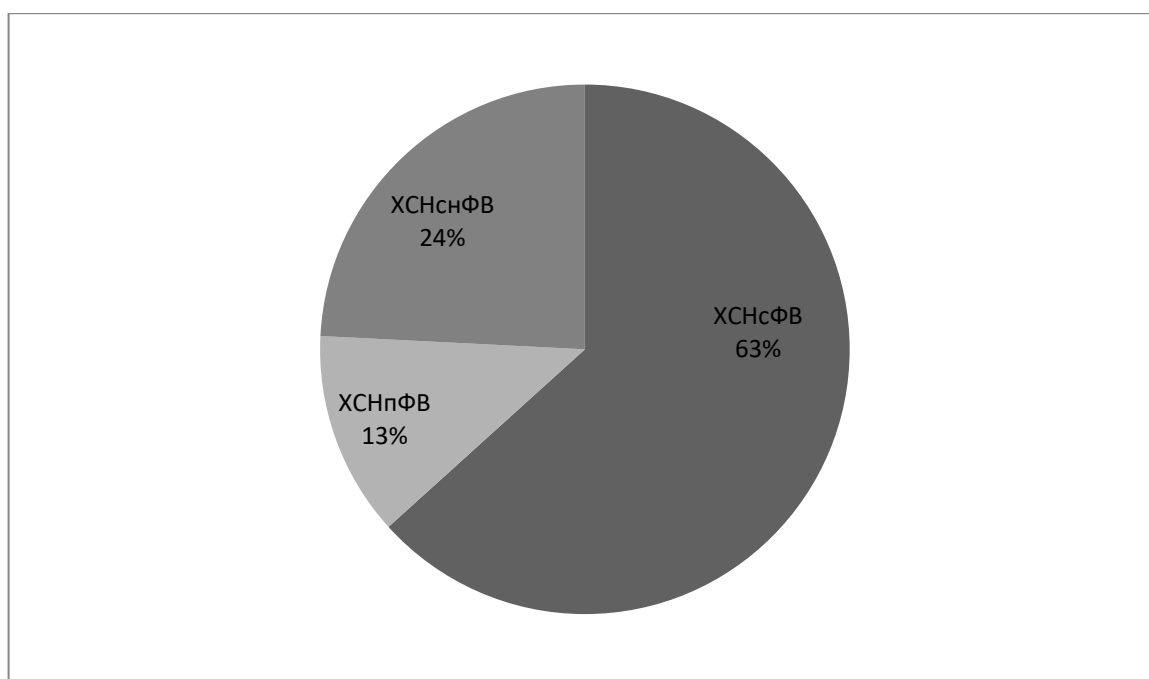


Рисунок – 2.3.1 Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (%)

2.4. Клиническая характеристика пациентов с ХСН, включенных в исследование, по отношению к сопутствующим патологиям

В таблице 2.4.1. представлено распределение пациентов в соответствии с сопутствующими патологиями, которые были зарегистрированы. Ожирение являлось самым распространенным сопутствующим заболеванием, которое было зафиксировано у 53,33% пациентов с ХСН (n=64).

Таблица 2.4.1 – Сопутствующая патология у пациентов с ХСН, включенных в исследование

Сопутствующая патология	Мужчины, n= 45		Женщины, n= 75		ВСЕГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Избыточный вес/ ожирение	13/21	10,83/ 17,5	25/43	20,83/ 35,83	38/64	31,66/ 53,33
НТГ	4	3,33	9	7,5	13	10,83
СД 2 типа	2	1,67	10	8,33	12	10
Анемический синдром	5	4,17	20	16,67	25	20,84
ХБП (1-3а стадии)	5	4,17	5	4,17	10	8,34

2.5. Методы физикального, лабораторного и инструментального методов обследования пациентов, включенных в исследование

1. В ходе опроса, отдельной регистрации подлежали следующие жалобы: сердцебиение, повышенная утомляемость, одышка и степень их выраженности по отношению к физической нагрузке.

2. Для расчёта ИМТ были использованы данные роста пациентов, выраженного в метрах и веса пациентов, выраженного в килограммах. Затем был произведен расчёт ИМТ по следующей формуле: $ИМТ = \text{масса} / \text{рост}^2$. Следовательно, единицей измерения полученной величины является $\text{кг}/\text{м}^2$.

3. В ходе сбора данных физикальных методов обследования отдельной регистрации подлежали ЧСС, АД и признаки застойных явлений в большом и малом круге кровообращений.

4. Для определения насыщения капиллярной крови кислородом (SpO_2) был использован неинвазивный метод – пульсоксиметрия. Это метод обследования проводился с помощью пульсоксиметра CHOICEMMED MD300M (КНР) на дистальной фаланге безымянного пальца пациентов.

5. Данные, полученные в ходе ТШХ, были использованы для определения толерантности к физической нагрузке и ФК ХСН. Протокол проведения теста был основан на рекомендациях Американского Торакального общества (American Thoracic Society, ATS, 2002 г.). Перед проведением нагрузочного теста пациенты проводили в покое 10 минут. В течение этого промежутка времени производилась регистрация АД, пульса, пациенту объясняли методику теста. ТШХ проводился в коридоре с твердой и ровной поверхностью, длина которого превышала 30 метров. В течение 6 минут пациенту предлагалось пройти наибольшее суммарное расстояние по коридору, двигаясь от его начала и до конца, а затем в обратном направлении. Скорость ходьбы и её изменение устанавливал сам пациент. При возникновении усталости и одышки протокол теста допускал остановку ходьбы и её возобновление при стихании указанных состояний. На время остановки пациента, таймер продолжал отсчитывать время. Пациентам запрещалось разговаривать в ходе теста. По истечении 6 минут, место, где в этот момент находился пациент, отмечалось, и затем общая пройденная дистанция подсчитывалась в метрах (до ближайшего целого значения).

Полученные результаты трактовались следующим образом: если участник теста проходил за отведенное время 150 метров и менее, его относили к IV ФК ХСН. Итоговая дистанция от 151 до 300 метров подтверждала III ФК ХСН, а критерием II ФК ХСН служил результат теста в пределах от 301 до 425 метров. Условием для регистрации у пациента I ФК ХСН являлась дистанция ТШХ от 426 до 550 метров.

Показаниями для досрочного прекращения проведения ТШХ для пациента является возникновение у него следующих симптомов: выраженной одышки, загрудинной боли, потери равновесия, хромоты, цианоза или бледности кожных покровов, сильного потоотделения.

6. Были определены следующие показатели общего анализа крови: гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов, ретикулоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее

содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, относительная ширина распределения эритроцитов по объёму (стандартное отклонение и коэффициент вариации), средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объёму, тромбоцитрит. Определение показателей общего анализа крови осуществлялось с использованием автоматического анализатора MINDRAY BC-5300 (КНР). Забор крови осуществлялся утром натощак.

7. Показатели биохимического анализа крови, которые были оценены у пациентов с ХСН, включали глюкозу, билирубин (общий, прямой, непрямой), креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, триглицериды, общий холестерин, С-реактивный белок, кальций, магний, печеночные трансаминазы (АлАТ, АсАТ), альфа-амилазу, гамма-глутамилтранспептидазу, щелочную фосфатазу, общую креатинфосфокиназу. Для определения показателей биохимического анализа крови был использован автоматический анализатор MINDRAY BS-200E (КНР). Забор крови осуществлялся утром натощак.

8. Уровни NT-proBNP, sST₂, вч-СРБ и ТТГ оценивались с использованием иммуноферментных наборов 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, а для определения ТТГ был использован набор реактивов TSH TEST system (Monobind Inc, США) с диапазоном измерений 0,027-40 мкМЕ/мл. Для проведения анализа был использован автоматический анализатор IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Забор крови осуществлялся утром натощак.

9. Для регистрации показателей ЭхоКГ применялся стандартный протокол проведения двумерной эхокардиографии у взрослых пациентов. Обследование было реализовано с помощью диагностической ультразвуковой системы EPIQ5.

2.6. Математическая и статистическая обработка данных

Для математической и статистической обработки данных был использован пакет программ STATGRAPHICS Centurion 18, версия 18.1.12 (Statgraphics Technologies, Inc., США).

Проверка нормальности распределения определялась 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 распределении переменной, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы (Me) и 95,0% доверительного интервала (ДИ) или межквартильного размаха (IQR) 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 согласно 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 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. На первом этапе для прогнозирования уровней sST2 у пациентов с ХСН были получены уравнения двумерной регрессии, которые наилучшим образом описывали сформированные модели, а также диаграммы рассеяния.

Затем 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.

Иерархический агломеративный кластерный анализ с применением метода средней связи и использованием евклидового расстояния в качестве меры оценки близости показателей был использован для распределения основных исследуемых показателей пациентов с ХСН по принципу их близости.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СВЯЗЕЙ БИОМАРКЕРОВ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

3.1. Клиническая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от уровней биомаркеров

Анализ уровней sST2 венозной крови пациентов с ХСН в исследуемой выборке позволил выявить медиану признака, равную 32,15 нг/мл [межквартильный размах (interquartile range, IQR) 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 пороговый уровень - 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.

Также была проведена оценка медиан уровней sST2 у пациентов различных ФК ХСН. Медиана sST2 у пациентов I ФК ХСН равнялась 24,72 нг/мл [IQR 17,9; 34,38]. В группе пациентов II ФК данный показатель был равен 28,62 нг/мл [IQR 20,84; 36,24], а для пациентов III ФК ХСН составил 37,11 нг/мл [IQR 31,2; 45,59]. Наибольшее значение медиана признака принимала в группе пациентов, которые были отнесены к ХСН IV ФК, а именно 37,74 нг/мл [IQR 32,14; 46,89]. Таким образом, было зафиксировано возрастание уровней sST2 с увеличением ФК ХСН.

На рис. 3.1.1. представлена частотная гистограмма, которая изображает распределение пациентов с ХСН в соответствии с уровнем sST2.

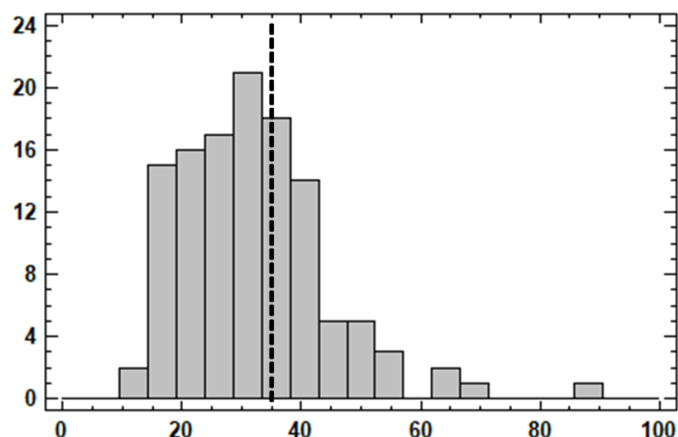


Рисунок 3.1.1 – Распределение пациентов с XCH в зависимости от уровня sST2

По оси X отмечен уровень sST2, по оси Y отмечена частота выявления определенного уровня sST2. Пунктирная линия разделяет показатели до 35 нг/мл и выше.

На рисунке 3.1.2. представлены диаграммы размаха уровней sST2 пациентов различных ФК XCH.

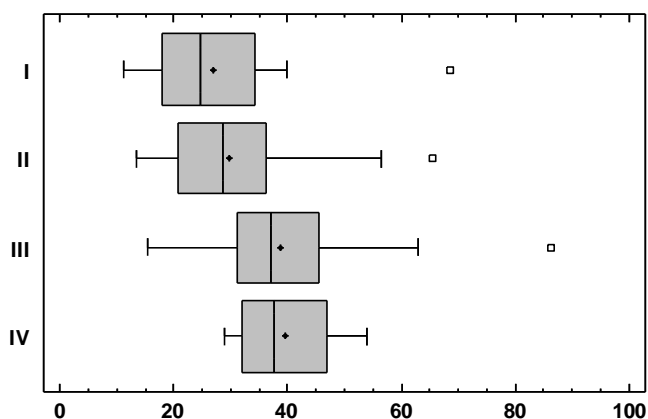


Рисунок 3.1.2 – Диаграммы размаха уровней sST2 у пациентов различных ФК XCH

По оси X отмечены значения уровня sST2, по оси Y указан ФК ХСН для каждой диаграммы размаха. Границами сформированных прямоугольников «ящичков» являются 25 и 75 перцентили, а вертикальная линия в середине отмечает медиану. От «ящичков» в стороны отходят «усы», отграничивающие минимальные и максимальные значения за исключением выбросов.

При анализе уровней NT-proBNP в исследуемой выборке пациентов с ХСН была установлена медиана данного параметра, равная 167,5 пг/мл [IQR 40,9; 401,5], что превышает предложенный порог для стабильных пациентов, равный 125 пг/мл. Минимальное и максимальное значение показателя было 0 пг/мл и 2650,0 пг/мл, соответственно. 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.

На рис. 3.1.3. графически изображено распределение пациентов с ХСН в соответствии с уровнем NT-proBNP.

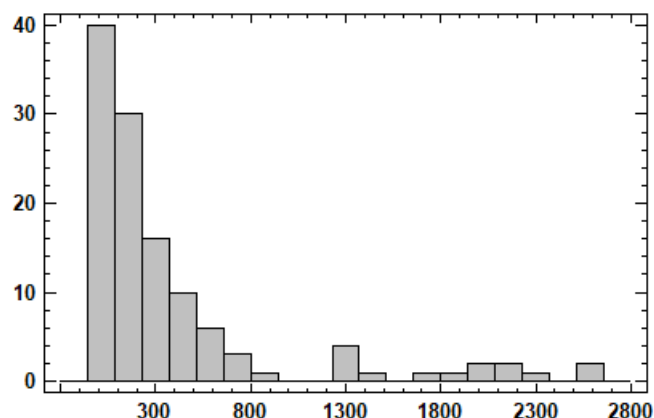


Рисунок 3.1.3 – Распределение пациентов с ХСН в зависимости от уровня NT-proBNP

По оси X отмечен уровень NT-proBNP, по оси Y отмечена частота выявления определенного уровня NT-proBNP.

3.2. Клиническая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от исходов заболевания

Таблица 2.3.1 иллюстрирует распределение пациентов на тех, у кого было зарегистрировано стабильное течение ХСН и тех, у кого наблюдались декомпенсации состояния за период наблюдения длительностью 1 год.

Большинство пациентов I ФК имели стабильное течение заболевания. Пациенты II ФК были равномерно распределены между группой со стабильным течением ХСН и с течением, сопровождающимся декомпенсациями. Обратное соотношение наблюдалось среди пациентов III ФК – большинство перенесли декомпенсацию ХСН в течение 1 года. В группе пациентов с ХСН IV ФК не было зафиксировано случаев стабильного течения (табл. 3.2.1.).

Таблица 3.2.1 – Распределение пациентов в зависимости от наличия декомпенсаций ХСН за период наблюдения (1 год)

ФК ХСН	Стабильное течение ХСН		Наличие декомпенсаций ХСН		ВСЕГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	18	15	8	6,67	26	21,67
II	29	24,17	28	23,33	57	47,5
III	8	6,67	25	20,83	33	27,5
IV	0	0	4	3,33	4	3,33
ВСЕГО	55	45,83	65	54,17	120	100

На рисунке 3.2.1. наглядно изображено, как убывает доля пациентов со стабильным течением и увеличивается доля пациентов с нестабильным течением ХСН при увеличении ФК ХСН.

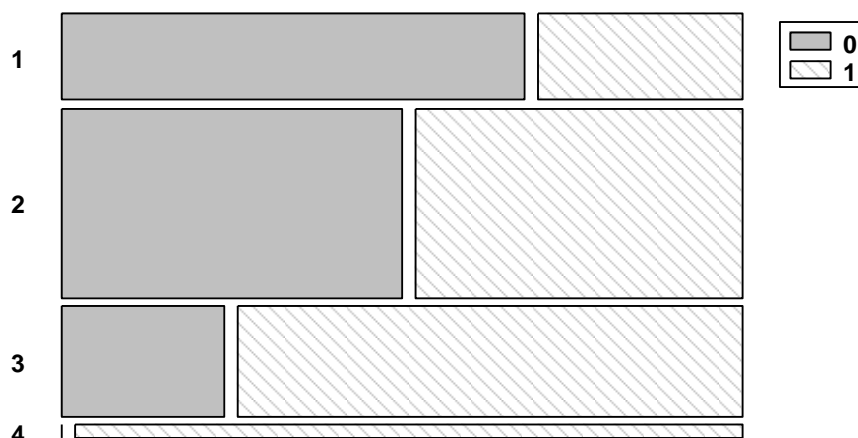


Рисунок 3.2.1 – Распределение пациентов в соответствии с ФК ХСН и наличием декомпенсаций ХСН за период наблюдения (1 год)

По оси Y отмечены ФК ХСН, по оси X отмечено количество пациентов со стабильным и нестабильным течением ХСН. 0 – стабильное течение (серая заливка), 1 – наличие декомпенсаций (штриховка).

Результаты оценки частоты летальных исходов у пациентов с ХСН в исследуемой выборке за период наблюдения продемонстрированы в таблице 3.2.2. Среди пациентов I ФК не было зарегистрировано случаев летального исхода, а в группе пациентов II ФК данный исход был установлен у одного пациента. Наибольшее абсолютное значение смертельных исходов было среди пациентов III ФК – 4 случая. Тем не менее, по отношению к общему числу участников исследования с ХСН III ФК ($n=33$) этот результат был значительно меньше, чем среди пациентов IV ФК, где летальный исход наблюдался у половины исследуемых пациентов.

Таблица 3.2.2 – Распределение пациентов в зависимости от исхода ХСН за период наблюдения (1 год)

ФК ХСН	Живы		Летальный исход		ВСЕГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	26	21,67	0	0	26	21,67
II	56	46,67	1	0,83	57	47,5
III	29	24,17	4	3,33	33	27,5
IV	2	1,67	2	1,67	4	3,33
ВСЕГО	113	94,17	7	5,83	120	100

3.3. Корреляционный анализ основных характеристик пациентов с ХСН, включенных в исследование

Для определения статистических взаимосвязей между исследуемыми показателями и силы этих взаимосвязей был проведен корреляционный анализ.

По результатам корреляционного анализа исследуемых биомаркеров у включенных пациентов с ХСН были выявлены: очень слабая прямая корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и sST2 (табл 3.3.1.).

Таблица 3.3.1 – Результаты корреляционного анализа уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p	Вч-СРБ	p
sST2	-	-	0,29	0,0018	0,07	0,4743
NT-proBNP	0,29	0,0018	-	-	0,18	0,0464
Вч-СРБ	0,07	0,4743	0,18	0,0464	-	-

Корреляционный анализ социально-демографических показателей и уровней биомаркеров у исследуемых пациентов выявил статистически достоверную очень слабую положительную связь между уровнями sST2 и

возрастом и слабую положительную связь между уровнями NT-proBNP и возрастом пациентов (табл 3.3.2.)

Таблица 3.3.2 – Результаты корреляционного анализа социально-демографических показателей и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	р	NT-proBNP	р	Вч-СРБ	р
Пол	-0,04	0,6547	0,00	0,9957	0,15	0,0917
Возраст	0,20	0,0294	0,34	0,0002	0,11	0,2407
Курение	0,05	0,6201	-0,14	0,1337	-0,07	0,4749

Были выявлены следующие статистически значимые корреляционные связи уровней исследуемых биомаркеров с жалобами и данными объективного осмотра:

1) уровни sST2 имели слабую положительную корреляционную связь с периферическими отёками, очень слабую положительную корреляционную связь с жалобами на сердцебиение, повышенную утомляемость, систолическим артериальным давлением и влажными мелкопузырчатыми хрипами.

2) уровни NT-proBNP имели слабую положительную корреляционную связь с периферическими отёками, очень слабую положительную корреляционную связь с жалобами на повышенную утомляемость, а также влажными мелкопузырчатыми хрипами, выявляемыми при аускультации легких; слабую отрицательную корреляционную связь с показателями насыщения капиллярной крови кислородом, очень слабую отрицательную корреляционную связь с диастолическим артериальным давлением и индексом массы тела.

3) уровни вч-СРБ имели очень слабую положительную корреляционную связь с жалобой на повышенную утомляемость, частотой сердечных сокращений (ЧСС) и периферическими отеками (табл 3.3.3.).

Таблица 3.3.3 – Результаты корреляционного анализа жалоб, объективного осмотра и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p	Вч-СРБ	p
Сердцебиение	0,19	0,0367	0,15	0,0987	0,14	0,1148
Повышенная утомляемость	0,23	0,0115	0,25	0,0061	0,21	0,0204
ЧСС	0,06	0,5221	0,01	0,8816	0,20	0,0289
SpO2	-0,23	0,0579	-0,41	0,0008	-0,22	0,0662
САД	0,19	0,0427	-0,10	0,2603	0,01	0,9203
ДАД	0,12	0,1885	-0,26	0,0050	-0,03	0,7695
ИМТ	0,13	0,1485	-0,18	0,0464	-0,03	0,7726
Периферические отеки	0,39	0,0000	0,31	0,0009	0,19	0,0406
Влажные мелкопузырчатые хрипы	0,23	0,0140	0,25	0,0064	0,13	0,1696

Уровни sST2 также имели статистически значимую положительную слабую корреляционную связь с ФК ХСН и положительную очень слабую связь с регистрацией инфаркта миокарда в анамнезе и сахарного диабета 2 типа.

Уровни NT-proBNP имели статистически значимую положительную слабую корреляционную связь с ФК ХСН и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе (табл 3.3.4.).

Анализ корреляционных связей показателей общего и биохимического анализов крови и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН позволил выявить очень слабую положительную связь между уровнями NT-proBNP и уровнями нейтрофилов, лимфоцитов и шириной распределения эритроцитов по объему (RDW-CV). Слабая отрицательная корреляционная связь была установлена между уровнями sST2 и уровнями альбумина, между уровнями NT-proBNP и уровнями альбумина, а также между уровнями вч-СРБ, уровнями альбумина и уровнями общего белка. Очень слабая отрицательная корреляционная связь была

определена между уровнями NT-proBNP и уровнями эозинофилов и общего белка (табл. 3.3.5).

Таблица 3.3.4 – Результаты корреляционного анализа сопутствующих заболеваний, ФК ХСН и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p	Вч-СРБ	p
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,25	0,0056	0,34	0,0002	0,02	0,8299
СД 2 типа	0,18	0,0466	0,10	0,2675	0,00	0,9764
ФК ХСН	0,39	0,0000	0,38	0,0000	0,09	0,4576

Таблица 3.3.5 – Результаты корреляционного анализа показателей общего и биохимического анализов крови и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p	Вч-СРБ	p
Нейтрофилы	0,15	0,1007	0,23	0,0145	0,09	0,3029
Эозинофилы	0,03	0,7684	-0,21	0,0211	-0,09	0,3340
Лимфоциты	-0,06	0,5212	0,23	0,0119	-0,07	0,4573
RDW-CV	0,02	0,8440	0,24	0,0092	0,11	0,2349
Общий белок	-0,19	0,0827	-0,29	0,0122	-0,36	0,0007
Альбумин	-0,37	0,0021	-0,47	0,0001	-0,38	0,0016

По результатам корреляционного анализа параметров ЭхоКГ и уровней биомаркеров у пациентов с ХСН были получены следующие результаты:

1) уровни биомаркера sST2 имели слабую прямую корреляционную связь с размерами ЛП из парастернального доступа и очень слабую прямую корреляционную связь с горизонтальным размером ЛП из апикального доступа, наличием локальных нарушений сократимости миокарда, утолщением базальной части межжелудочковой перегородки (МЖП), градиентом давления на

аортальном клапане (АК), степенью стеноза АК, степенью недостаточности митрального клапана (МК), горизонтальными размерами правого предсердия (ПП);

2) уровни биомаркера NT-proBNP имели слабую прямую корреляционную связь с вертикальным размером ЛП из апикального доступа, горизонтальным размером ЛП из апикального доступа, индексом массы миокарда ЛЖ, степенью стеноза АК, степенью недостаточности АК; степенью недостаточности МК, очень слабую прямую корреляционную связь с размерами ЛП из парастернального доступа, КСО ЛЖ, наличием локальных нарушений сократимости миокарда, толщиной задней стенки ЛЖ, степенью стеноза МК, вертикальным размером ПП; слабую отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ, размером АК, очень слабую отрицательную корреляционную связь с TAPSE ПЖ.

3) уровни биомаркера вч-СРБ имели очень слабую отрицательную корреляционную связь с ударным объемом (УО) (табл.3.3.6).

Таблица 3.3.6 – Результаты корреляционного анализа уровней биомаркеров и параметров ЭхоКГ у пациентов с ХСН

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p	Вч-СРБ	p
ЛП (вертикальный размер из апикального доступа)	0,06	0,5324	0,33	0,0006	0,01	0,9321
ЛП (горизонтальный размер из апикального доступа)	0,20	0,0368	0,32	0,0012	0,05	0,6294
ЛП из парастернального доступа	0,35	0,0001	0,29	0,0019	-0,10	0,3017
КСО ЛЖ	0,05	0,6030	0,25	0,0063	-0,03	0,7693
УО	-0,07	0,4548	0,12	0,1774	-0,18	0,0488
ФВ ЛЖ	-0,07	0,4292	-0,38	0,0000	-0,07	0,4298

Продолжение таблицы 3.3.6.

Показатели	sST2	p	NT- proBNP	p	Вч-СРБ	p
Локальные нарушения сократимости	0,20	0,0332	0,29	0,0016	-0,03	0,7805
ИММЛЖ	-0,12	0,3646	0,35	0,0098	0,12	0,3966
ТЗСЛЖ	0,18	0,0521	0,18	0,0472	0,07	0,4379
Утолщение базальной части МЖП	0,21	0,0212	0,04	0,6813	-0,10	0,2783
Аортальный клапан	-0,19	0,0589	-0,32	0,0011	-0,07	0,4854
ГД на АК	0,25	0,0120	0,15	0,1186	0,13	0,2065
Стеноз АК	0,28	0,0027	0,35	0,0001	-0,08	0,4073
Недостаточность АК	0,06	0,5065	0,31	0,0008	0,02	0,8181
Стеноз МК	0,13	0,1603	0,29	0,0017	0,16	0,0829
Недостаточность МК	0,26	0,0043	0,41	0,0000	0,11	0,2323
ТАРСЕ ПЖ	-0,15	0,1435	-0,24	0,0203	-0,14	0,1613
ПП, вертикальный размер	-0,04	0,7765	0,26	0,0346	0,09	0,4699
ПП, горизонтальный размер	0,28	0,0001	0,19	0,1324	0,06	0,6110

Корреляционный анализ уровней оцениваемых биомаркеров и результатов наблюдения пациентов с ХСН позволил выявить статистически значимые очень слабые положительные корреляционные связи между уровнями sST2 и клиническим течением ХСН (стабильное течение или зарегистрированные декомпенсации ХСН), а также случаями летальных исходов. Уровни NT-proBNP имели очень слабую положительную корреляционную связь с клиническим течением ХСН и слабую положительную связь со смертельными исходами (табл 3.3.7.)

Таблица 3.3.7 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения пациентов с ХСН в динамике и уровней биомаркеров

Показатели	sST2	p	NT-proBNP	p	Вч-СРБ	p
Клиническое течение ХСН	0,29	0,0013	0,26	0,0042	0,08	0,3707
Летальный исход	0,26	0,0045	0,32	0,0006	-0,02	0,8164

Также был проведен корреляционный анализ исходов наблюдения и клинического течения ХСН с другими исследуемыми показателями. Регистрируемые варианты клинического течения ХСН включали стабильное течение и вариант, при котором наблюдались периоды декомпенсации синдрома. Возможные варианты исходов включали выживание пациента и летальный исход. Коэффициент корреляции между исходами наблюдения и клиническим течением ХСН был равен 0,27 ($p=0,0252$).

Среди социально-демографических показателей статистически значимо с данными клинического течения ХСН коррелировал возраст пациентов. Между этими показателями была выявлена прямая слабая корреляционная связь ($r=0,39$; $p=0,0011$).

При определении корреляционных связей между клиническим течением, исходами ХСН и результатами лабораторных исследований, были выявлены:

1) прямая слабая корреляционная связь между клиническим течением ХСН и уровнями NT-proBNP; прямая очень слабая корреляционная связь между клиническим течением ХСН и уровнями мочевины и sST2; и обратная очень слабая корреляционная связь между клиническим течением ХСН и уровнями альбумина;

2) прямая слабая корреляционная связь между исходами течения ХСН и уровнями NT-proBNP; прямая очень слабая корреляционная связь между исходами течения ХСН и уровнями sST2 (табл. 3.3.8.).

Таблица 3.3.8 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения и клинического течения ХСН с результатами лабораторных исследований

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
Мочевина	0,26	0,0324	0,03	0,8284
Альбумин	-0,26	0,0318	-0,21	0,0827
NT-proBNP	0,26	0,0042	0,32	0,0006
sST2	0,29	0,0013	0,26	0,0045

Корреляционный анализ исходов наблюдения, клинического течения ХСН и показателей ЭхоКГ позволил выявить ряд статистически значимых связей:

1) клиническое течение ХСН имело прямую слабую корреляционную связь с горизонтальными размерами ЛП из апикального доступа, степенью недостаточности трикуспидального клапана, горизонтальными размерами ПП; клиническое течение ХСН имело прямую очень слабую корреляцию с вертикальными размерами ЛП из апикального доступа, размерами ЛП из парастернального, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, наличием локальных нарушений сократимости миокарда, ТМЖП, ТЗСЛЖ, утолщением базальной части МЖП, степенью стеноза АК и недостаточности МК, размерами ПЖ; клиническое течение ХСН имело обратную очень слабую корреляционную связь с ФВ ЛЖ;

2) исходы наблюдения пациентов с ХСН имели прямую слабую корреляционную связь с горизонтальными размерами ПП; исходы наблюдения пациентов с ХСН имели прямую очень слабую корреляционную связь с вертикальными и горизонтальным размерами ЛП из апикального доступа, размерами ЛП из парастернального доступа, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, наличием локальных нарушений сократимости миокарда, ТЗСЛЖ, степенью стеноза АК, степенью недостаточности АК, степенью недостаточности МК, размерами ПЖ, размерами легочной артерии, вертикальными размерами ПП; исходы наблюдения пациентов с ХСН имели обратную очень слабую корреляционную связь с ФВ ЛЖ (табл. 3.3.9.).

Таблица 3.3.9 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения и клинического течения ХСН с результатами ЭхоКГ

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
ЛП (вертикальный размер из апикального доступа)	0,23	0,0175	0,25	0,0110
ЛП (горизонтальный размер из апикального доступа)	0,33	0,0009	0,29	0,0038
ЛП из парастернального доступа	0,26	0,0087	0,28	0,0039
КДР ЛЖ	0,17	0,0855	0,21	0,0374
КСР ЛЖ	0,19	0,0521	0,23	0,0196
КДО ЛЖ	0,19	0,0487	0,19	0,0485
КСО ЛЖ	0,21	0,0303	0,21	0,0296
ФВ ЛЖ	-0,20	0,0308	-0,22	0,0168
Локальные нарушения сократимости миокарда	0,27	0,0039	0,21	0,0200
ТМЖП	0,18	0,0488	0,18	0,0528
ТЗСЛЖ	0,19	0,0409	0,21	0,0238
Утолщение базальной части МЖП	0,23	0,0125	0,16	0,0748
Стеноз АК	0,18	0,0446	0,25	0,0066
Недостаточность АК	0,10	0,2827	0,26	0,0050
Недостаточность ТКК	0,36	0,0002	0,17	0,0821
Недостаточность МК	0,25	0,0081	0,25	0,0083
ПЖ	0,28	0,0033	0,20	0,0481
Легочная артерия	0,04	0,0438	0,23	0,0179
Вертикальный размер ПП	0,22	0,0817	0,25	0,0453
Горизонтальный размер ПП	0,34	0,0051	0,43	0,0004

Прямая очень слабая корреляционная связь была установлена между клиническим течением ХСН и повышенной утомляемостью; прямая очень слабая корреляционная связь была определена между исходами наблюдения и жалобами на сердцебиение, повышенную утомляемость и одышку (табл. 3.3.10).

Таблица 3.3.10 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения и клинического течения ХСН с жалобами

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
Сердцебиение	0,14	0,1195	0,23	0,0134
Повышенная утомляемость	0,23	0,0109	0,25	0,0058
Одышка	0,16	0,0811	0,20	0,0319

Были выявлены статистически значимые корреляционные связи между исходами наблюдения, клиническим течением ХСН и данными, полученными в ходе физикального обследования пациентов:

1) клиническое течение ХСН имело прямую корреляцию слабой силы с периферическими отеками и прямую корреляцию очень слабой силы с влажными мелкопузырчатыми хрипами, определяемыми при аускультации легких; обратную очень слабую корреляционную связь с показателями насыщения капиллярной крови кислородом;

2) исходы наблюдения имели прямую корреляцию очень слабой силы с периферическими отеками и влажными мелкопузырчатыми хрипами, определяемыми при аускультации легких; обратную очень слабую корреляционную связь с показателями насыщения капиллярной крови кислородом (табл.3.3.11.).

Таблица 3.3.11 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения и клинического течения ХСН с данными физикального обследования

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
SpO ₂	-0,29	0,0152	-0,33	0,0063
Периферические отеки	0,33	0,0061	0,24	0,0464
Влажные мелкопузырчатые хрипы	0,24	0,0451	0,29	0,0160

Кроме того, был проведен корреляционный анализ патологий, регистрируемых в исследуемой группе пациентов с исходами наблюдения и клиническим течением ХСН. Клиническое течение имело прямую слабую статистически значимую корреляционную связь с ФК ХСН и прямую очень слабую статистически значимую корреляционную связь со стабильной стенокардией напряжения (ССН) и инфарктом миокарда в анамнезе.

Исходы наблюдения имели прямую слабую статистически значимую корреляционную связь с инфарктом миокарда в анамнезе и очень слабую статистически значимую корреляционную связь с ФК ХСН и хронической болезнью почек (ХБП) (табл. 3.3.12).

Таблица 3.3.12 – Результаты корреляционного анализа исходов наблюдения и клинического течения ХСН с регистрируемыми патологиями

Показатели	Клиническое течение	р	Исход	р
ССН	0,25	0,0382	-0,00	0,9917
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,28	0,0154	0,30	0,0076
ФК ХСН	0,32	0,0055	0,29	0,0107
ХБП	-0,17	0,1330	0,23	0,0452

3.4. Сравнение групп пациентов, сформированных на основании уровня sST2, NT-proBNP, ФВ ЛЖ и течения ХСН

Критерием разделения исследуемых пациентов на две группы относительно показателя sST2 являлся уровень 35 нг/мл. Сравнение двух сформированных независимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна - Уитни для сравнения медиан.

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

На рисунках 3.4.1 и 3.4.2 изображено распределение пациентов относительно уровня sST2 в соответствии с клиническим течением ХСН и исходом на конец периода наблюдения, соответственно.

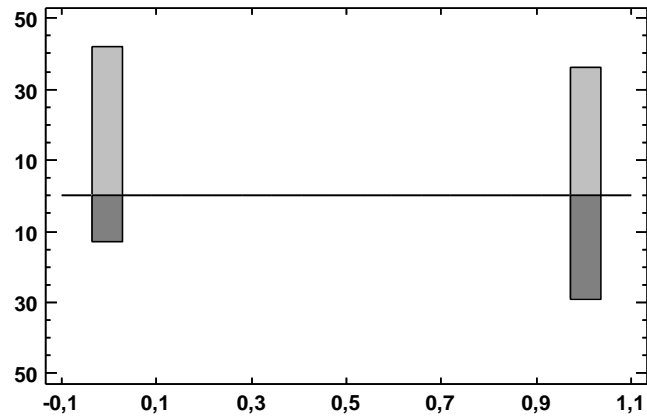


Рисунок 3.4.1 – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с клиническим течением ХСН относительно уровня sST2

По оси X отмечена частота регистрации стабильного течения (левый столбик) и течения с периодами декомпенсации (правый столбик). Светло-серым (верхняя часть столбика, расположенная выше срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем sST2 ниже 35 нг/мл, тёмно-серым (нижняя часть столбика, расположенная ниже срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем sST2 выше 35 нг/мл.

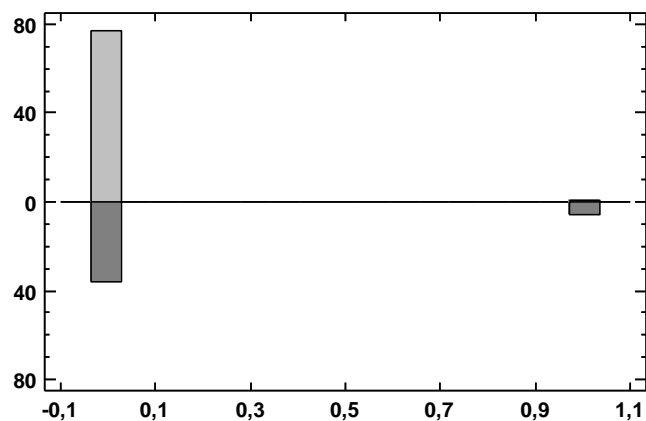


Рисунок 3.4.2 – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с исходом на конец периода наблюдения относительно уровня sST2

По оси X отмечена частота регистрации выживших пациентов (левый столбик) и умерших пациентов (правый столбик). Светло-серым (верхняя часть столбика, расположенная выше срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем sST2 ниже 35 нг/мл, тёмно-серым (нижняя часть столбика, расположенная ниже срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем sST2 выше 35 нг/мл.

Затем пациенты были разделены на 4 группы с помощью определения медианы, верхнего и нижнего квартиля. Затем в сформированных группах были определены частоты встречаемости летальных исходов и нестабильного течения ХСН. Полученные данные представлены в таблице 3.4.1.

Так как по данным, представленным в табл. 3.4.1, наблюдалась тенденция к увеличению процента пациентов с декомпенсациями и летальным исходом в группах с увеличением уровня sST2, был проведен регрессионный анализ полученных данных и определены скорректированные коэффициенты детерминации (R^2) для определения качества сформированных моделей.

При использовании полученных данных были построены диаграммы рассеяния зависимости процента пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН, и летальный исход за 12 месяцев (рис. 3.4.3. и рис. 3.4.4, соответственно). Взаимосвязь уровней sST2 и доли пациентов с нестабильным течением ХСН в каждой группе наилучшим образом описывает уравнение вида $Y = a + b/X$. Для описания взаимосвязи уровней sST2 и доли пациентов, у которых за период наблюдения был зафиксирован летальный исход, наилучшим было уравнение вида $Y = (a + b \cdot X)^2$.

Таблица 3.4.1 – Распределение пациентов в зависимости от уровня sST2, течения и исхода ХСН

Группы пациентов	Из них с декомпенсациями к общему числу в группе		Из них с летальными исходами к общему числу в группе	
	Абс.	%	Абс.	%
1 интервал: sST2 < 22,39 нг/мл (нижний квартиль)	9/30	30	0/23	0,0
2 интервал: sST2 от 22,39 (нижний квартиль) до 31,15 нг/мл (медиана)	16/30	53,3	1/30	3,3
3 интервал: sST2 от 31,15 (медиана) до 38,59 нг/мл (верхний квартиль)	19/30	63,3	1/30	3,3
4 интервал: sST2 > 38,59 нг/мл (верхний квартиль)	21/30	70,0	5/30	16,7

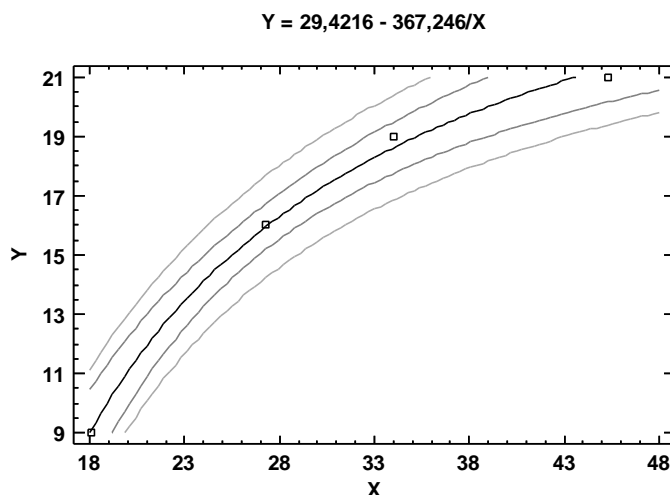


Рисунок 3.4.3 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня sST2 (диапазоны уровня распределены на 4 группы, описанных в табл. 3.4.1) и доли пациентов с декомпенсацией ХСН в этом диапазоне

По оси X отмечены медианы уровня sST2 для групп, описанных в табл. 3.3.1., по оси Y указан процент пациентов перенесших декомпенсацию ХСН в данном диапазоне значения sST2. Над диаграммой рассеяния представлено уравнение двумерной регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость величин. Скорректированный R^2 для представленной модели составляет 99,54%.

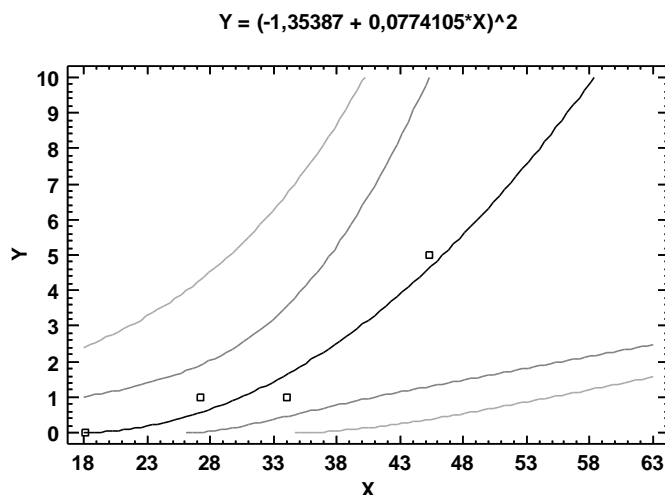


Рисунок 3.4.4 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня sST2 (диапазоны уровня распределены на 4 группы, описанных в табл. 3.4.1) и доли пациентов с летальным исходом в этом диапазоне

По оси X отмечены медианы уровня sST2 для групп, описанных в табл. 3.4.1., по оси Y указан процент пациентов с летальным исходом в данном диапазоне значения sST2. Над диаграммой рассеяния представлено уравнение двумерной регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость величин. Скорректированный R^2 для представленной модели составляет 91,3%.

В соответствии с уровнем NT-proBNP пациенты были разделены на две группы относительно порогового значения, равного 125 пг/мл. Сравнение двух сформированных независимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна - Уитни для сравнения медиан.

Медианы сформированных групп статистически значимо различались по клиническому течению ($W = 2088,0$, $p = 0,0256$), прогнозу ($W = 1896,0$, $p = 0,027$), возрасту ($W = 2415,5$, $p = 0,0002$), sST2 ($W = 2359,5$, $p = 0,0007$), ФВ ($W = 1132,5$, $p = 0,0014$), ИМТ ($W = 1453,0$, $p = 0,1414$), ФК ХСН ($W = 2247,5$, $p = 0,0027$). У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP чаще регистрировалось нестабильное течение ХСН и летальные исходы. Эти пациенты были старше, с более высокими уровнями sST2, большим ФК ХСН и меньшим ИМТ, в то время

как ФВ ЛЖ в этой группе была ниже в сравнении с пациентами с NT-proBNP ниже порогового значения.

Медианы сформированных групп статистически значимо не различались при сравнении по полу ($W = 1788,0$, $p = 0,703868$), уровню вч-СРБ ($W = 2049,0$, $p = 0,0824194$), ТТГ ($W = 838,5$, $p = 0,2977$), частоте регистрации ИБС ($W = 1836,0$, $p = 0,1826$), ССН ($W = 1989,0$, $p = 0,1394$), инфаркта миокарда в анамнезе ($W = 1992,0$, $p = 0,0165$), АГ ($W = 1728,0$, $p = 0,9938$), ОНМК в анамнезе ($W = 1788,0$, $p = 0,3571$), СД 2 типа ($W = 1925,0$, $p = 0,1372$), ХБП ($W = 739,0$, $p = 0,618$).

На рисунках 3.4.5 и 3.4.6 изображено распределение пациентов относительно уровня NT-proBNP в соответствии с клиническим течением ХСН и исходом на конец периода наблюдения, соответственно.

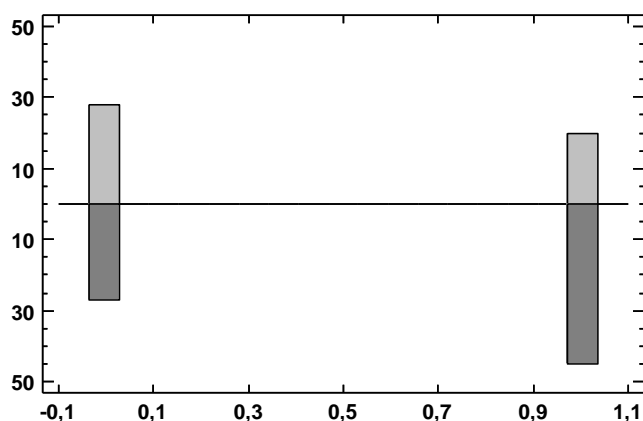


Рисунок 3.3.5 – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с клиническим течением ХСН относительно уровня NT-proBNP

По оси X отмечена частота регистрации стабильного течения (левый столбик) и течения с периодами декомпенсации (правый столбик). Светло-серым (верхняя часть столбика, расположенная выше срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем NT-proBNP ниже 125 пг/мл, тёмно-серым (нижняя часть столбика, расположенная ниже срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем NT-proBNP выше 125 пг/мл.

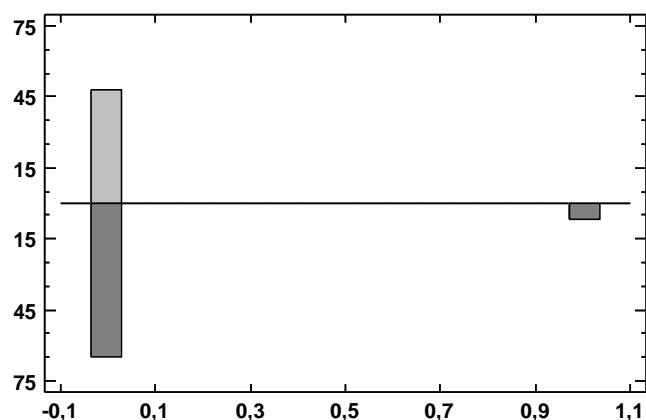


Рисунок 3.4.6 – Распределение исследуемых пациентов в соответствии с исходом на конец периода наблюдения относительно уровня NT-proBNP

По оси X отмечена частота регистрации выживших пациентов (левый столбик) и умерших пациентов (правый столбик). Светло-серым (верхняя часть столбика, расположенная выше срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем NT-proBNP ниже 125 пг/мл, тёмно-серым (нижняя часть столбика, расположенная ниже срединной горизонтальной линии) показано количество пациентов с уровнем NT-proBNP выше 125 пг/мл.

Следующим этапом пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с их уровнем NT-proBNP. Пограничные значения показателя соответствовали медиане, верхнему и нижнему квартилям признака. В сформированных группах были определены частоты нестабильного течения ХСН и летальных исходов. Результаты данного анализа представлены в таблице 3.4.2. в абсолютных и относительных значениях.

Таблица 3.4.2 – Распределение пациентов в зависимости от уровня NT-proBNP, течения и исхода ХСН

Группы пациентов	Из них с декомпенсациями к общему числу в группе		Из них с летальными исходами к общему числу в группе	
	Абс.	%	Абс.	%
1 интервал: NT-proBNP < 40,9 пг/мл (нижний квартиль)	11/30	36,7	0/23	0,0
2 интервал: NT-proBNP от 40,9 (нижний квартиль) до 167,5 пг/мл (медиана)	14/30	46,7	0/30	0,0
3 интервал: NT-proBNP от 167,5 (медиана) до 401,5 пг/мл (верхний квартиль)	22/30	73,3	1/30	3,3
4 интервал: NT-proBNP > 401,5 пг/мл (верхний квартиль)	18/30	60,0	6/30	20,0

Затем полученные данные были использованы для построения диаграмм рассеяния и уравнений двумерной регрессии, описывающих зависимость изменения уровня NT-proBNP и частот возникновения декомпенсаций ХСН и летальных исходов (рис. 3.4.7., 3.4.8). Для описания связи уровней NT-proBNP и

клинического течения ХСН было использовано уравнение вида $Y = 1/(a + b \cdot \ln(X))$, как уравнение наилучшим образом описывающее зависимость. Взаимосвязь NT-proBNP с частотой летальных исходов в каждой из сформированных групп наилучшим образом описывает уравнение вида $Y = a + b \cdot X^2$.

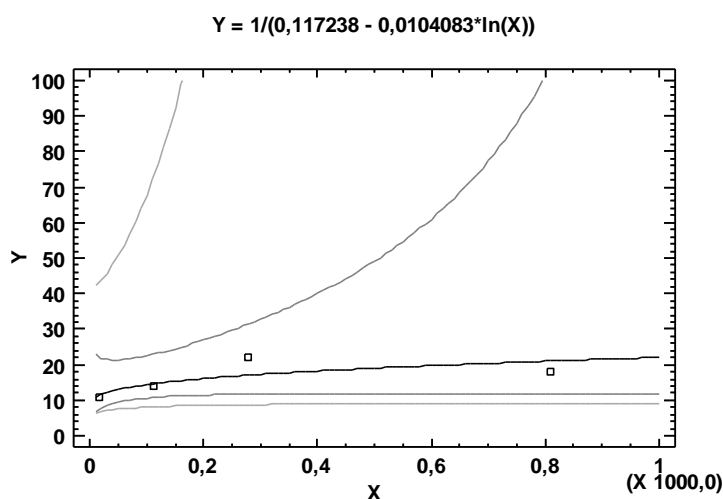


Рисунок 3.4.7 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня NT-proBNP (диапазоны уровня распределены на 4 группы, описанных в табл. 3.3.2) процента пациентов с декомпенсацией ХСН в этом диапазоне

По оси X отмечены медианы уровня NT-proBNP групп, описанных в табл. 3.4.2., по оси Y указан процент пациентов с декомпенсацией ХСН в данном диапазоне значения NT-proBNP. Над диаграммой рассеяния представлено уравнение двумерной регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость величин. Скорректированный R^2 для представленной модели составляет 78,46%.

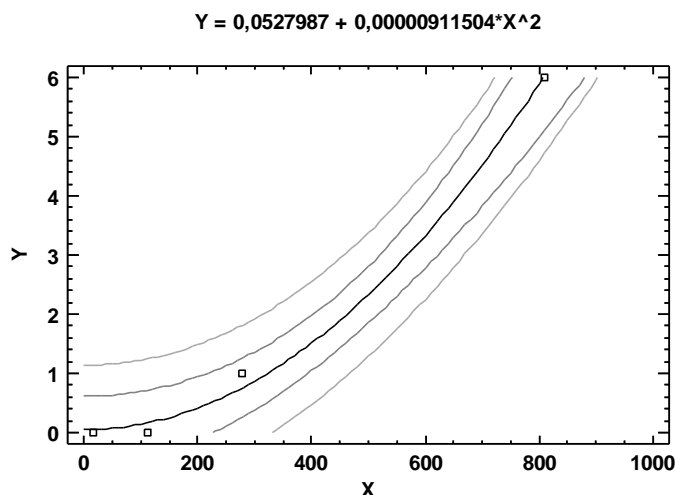


Рисунок 3.4.8 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи уровня NT-proBNP (диапазоны уровня распределены на 4 группы, описанных в табл. 3.3.2) процента пациентов с летальным исходом в этом диапазоне

По оси X отмечены медианы уровня NT-proBNP групп, описанных в табл. 3.4.2., по оси Y указан процент пациентов с летальным исходом в данном диапазоне значения NT-proBNP. Над диаграммой рассеяния представлено уравнение двумерной регрессии, которое наилучшим образом отражает зависимость величин. Скорректированный R^2 для представленной модели составляет 99,44%.

Следующим этапом было проведено сравнение групп, сформированных по признаку течения ХСН. К первой группе были отнесены пациенты со стабильным течением синдрома, во вторую группу входили пациенты, у которых были зарегистрированы случаи декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев периода наблюдения.

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.

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 $< 40\%$). Сравнение трех сформированных независимых групп проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллеса.

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.

3.5. Кластерный анализ основных характеристик пациентов с ХСН, включенных в исследование

Отсутствие сильных корреляционных связей между проанализированными характеристиками пациентов делает возможным проведение кластерного анализа. Для объединения исследуемых показателей в кластеры по принципу их сходства был использован иерархический агломеративный кластерный анализ. Евклидово расстояние было установлено в качестве меры оценки близости показателей, а среди методов – метод средней связи, как наиболее рекомендуемый для клинических исследований. Результаты проведенного кластерного анализа представлены в виде дендрограммы (рис.3.5.1.).

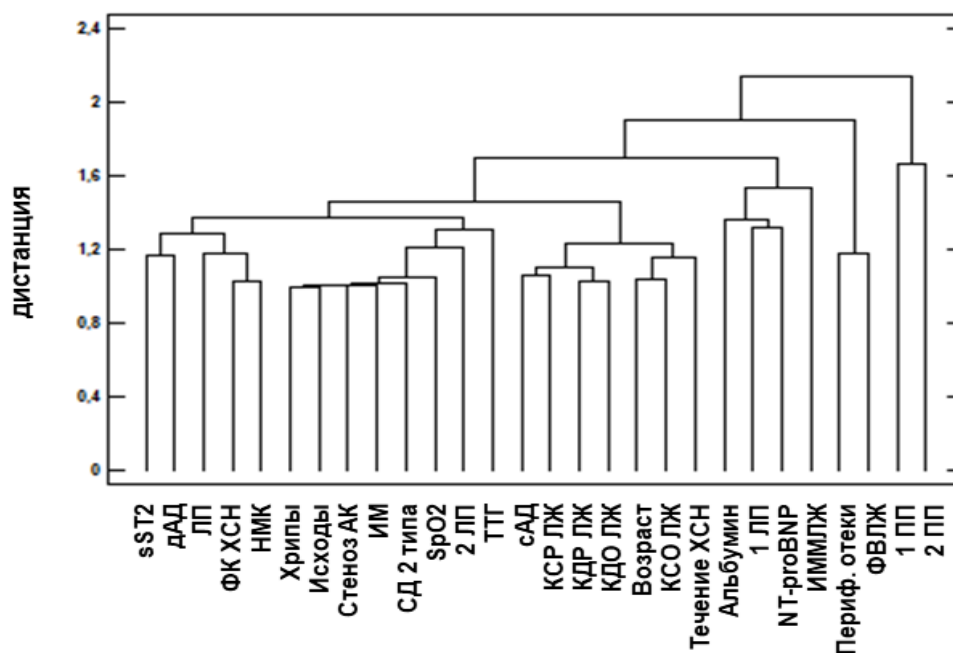


Рисунок 3.5.1 – Дендрограмма основных исследуемых показателей пациентов с ХСН

Примечание: SpO2 – уровень насыщения капиллярной крови кислородом, АК – аортальный клапан, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого

желудочка, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, 1 ЛП – вертикальный размер левого предсердия из апикального доступа, 2 ЛП – горизонтальный размер левого предсердия из апикального доступа, ЛП – размер левого предсердия из парастернального доступа, НМК – степень недостаточности митрального клапана, 1 ПП – вертикальный размер правого предсердия, 2 ПП – горизонтальный размер правого предсердия, сАД – систолическое артериальное давление, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ТТГ – тиреотропный гормон, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Из полученных данных следует, что наибольшая близость показателя sST2 была с диастолическим артериальным давлением, размером ЛП из парастернального доступа, ФК ХСН и степенью недостаточности митрального клапана. NT-proBNP был определен в наименьший кластер с вертикальным размером левого предсердия из апикального доступа, а затем объединен в больший кластер с уровнем альбумина и индексом массы миокарда ЛЖ. Так как при увеличении числа кластеров не наблюдалось резкого возрастания общей внутриклассовой дисперсии ни на одном из этапов, то разбиение общего перечня показателей на малое количество основных кластеров с использованием данного метода не представляется возможным.

Были вновь проанализированы исследуемые показатели и сокращено количество потенциально необходимых для проведения кластерного анализа. Был повторно проведен кластерный анализ с формированием дендрограммы (рис. 3.5.2.)

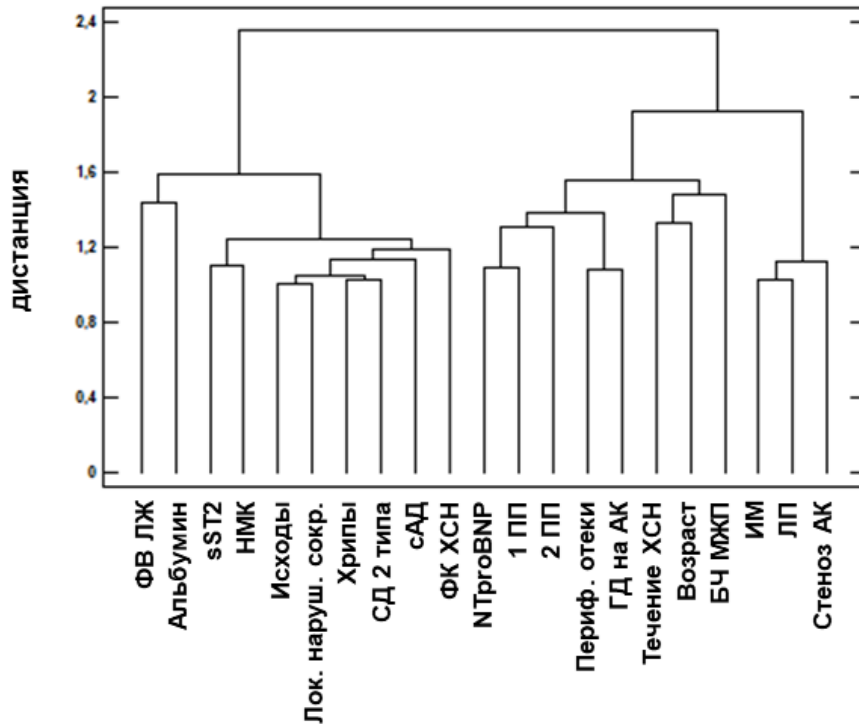


Рисунок 3.5.2 – Сокращенная дендрограмма основных исследуемых показателей пациентов с ХСН

Примечание: АК – аортальный клапан, БЧ МЖП – толщина базальной части межжелудочковой перегородки, ГД – градиент давления, ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе, ЛП – размер левого предсердия из парастернального доступа, Лок. наруш. сокр. – локальные нарушения сократимости миокарда левого желудочка, НМК – степень недостаточности митрального клапана, 1 ПП – вертикальный размер правого предсердия, 2 ПП – горизонтальный размер правого предсердия, сАД – систолическое артериальное давление, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

На сокращенной дендрограмме было сформировано два кластера. В 1 кластер вместе с sST2 были включены ФВ ЛЖ, альбумин, степень НМК, исходы течения ХСН, локальные нарушения сократимости миокарда левого желудочка, влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, СД 2 типа, сАД и ФК ХСН. Во 2 кластер входили NT-proBNP, размеры ПП, периферические отеки, градиент давления на АК, клиническое течение ХСН, возраст, толщина базальной части

МЖП, инфаркт миокарда в анамнезе, размер ЛП из парастернального доступа, степень стеноза АК.

3.6. Выводы третьей главы

1. Полученные медианы sST2 и NT-proBNP в исследуемой выборке превышали референсные значения, установленные для данных биомаркеров в общей популяции.

2. Было зафиксировано возрастание медианы уровня sST2 с увеличением ФК ХСН.

3. Корреляционный анализ позволил выявить статистически значимые связи sST2, NT-proBNP и ряда исследуемых параметров, которые указывают на повышение экспрессии данных веществ при прогрессировании ХСН в соответствии с патогенетическими звеньями, которые каждый из данных биомаркеров отражает.

4. Было зарегистрировано повышение доли пациентов с неблагоприятным течением ХСН (наличием декомпенсаций ХСН или летального исхода за период наблюдения) при возрастании уровней sST2 и NT-proBNP.

5. По результатам кластерного анализа была определена бóльшая близость sST2 с исходами ХСН, а NT-proBNP – с клиническим течением ХСН в течение периода наблюдения.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

4.1. Построение уравнений двумерной регрессии для расчета уровней sST2

Для расчета уровней sST2 были использованы данные корреляционного анализа и выбраны показатели с наибольшим коэффициентом корреляции с уровнями sST2 (уровень альбумина и размер ЛП из парастернального доступа). Было установлено, что наилучшим образом связь между уровнями sST2 и уровнями альбумина описывает уравнение вида $Y = (a + b/X)^2$. Для описания связи sST2 и размеров ЛП из парастернального доступа было использовано уравнение вида $Y = \sqrt{a + b * X^2}$. Затем были построены диаграммы рассеяния и найдены уравнения двумерной регрессии в соответствии с установленными моделями (рис. 4.1.1., рис. 4.1.2.). Уравнения двумерной регрессии расположены над диаграммами, соответственно.

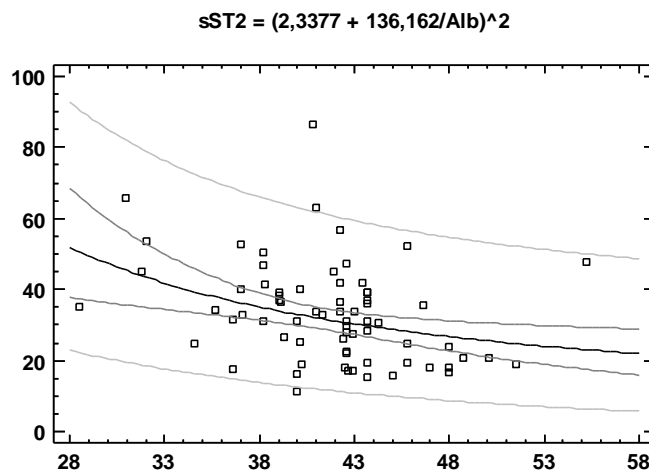


Рисунок 4.1.1 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи sST2 и альбумина крови у
исследуемых пациентов с ХСН

По оси X отмечены уровни альбумина крови, по оси Y – уровни sST2. Над диаграммой рассеяния расположено уравнение регрессии, позволяющее рассчитать уровень sST2 у пациента по известному уровню альбумина. Примечание: Alb – альбумин.

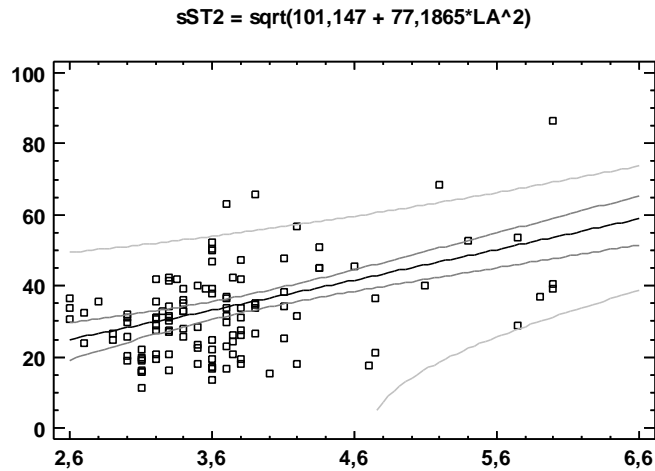


Рисунок 4.1.2 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи sST2 и размеров ЛП из парастернального доступа у исследуемых пациентов с ХСН

По оси X отмечены размеры ЛП, по оси Y – уровни sST2. Над диаграммой рассеяния расположено уравнение линейной регрессии, позволяющее рассчитать уровень sST2 у пациента по известному размеру ЛП. Примечание: LA – ЛП, sqrt – квадратный корень.

С помощью функций графического изображения данных также были построены линии регрессии взаимоотношения уровней sST2 и уровней альбумина для пациентов со стабильным течением ХСН и для пациентов с наличием декомпенсаций ХСН за исследуемый период (рис. 4.1.3.). Диаграмма позволяет увидеть, что у пациентов со стабильным течением ХСН были более высокие уровни альбумина и более низкие уровни sST2.

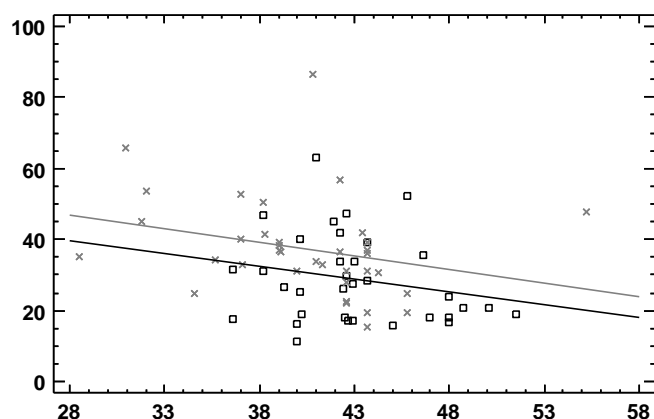


Рисунок 4.1.3 – Сравнительная диаграмма линий регрессии взаимосвязи уровней sST2 и уровней альбумина у пациентов со стабильным течением ХСН и у пациентов с наличием декомпенсаций ХСН за исследуемый период

По оси X отмечены уровни альбумина, по оси Y – уровни sST2. Черным цветом отмечена линия регрессии для пациентов с декомпенсациями в течении ХСН, серым цветом отмечена линия регрессии для пациентов со стабильным течением ХСН.

Аналогичным образом были построены линии регрессии взаимоотношения уровней sST2 и размеров ЛП из парастернального доступа для пациентов со стабильным течением ХСН и для пациентов с наличием декомпенсаций ХСН за исследуемый период (рис. 4.1.4.). Как видно на диаграмме, для пациентов со стабильным течением ХСН характерны меньшие размеры ЛП из парастернального доступа и более низкие уровни sST2.

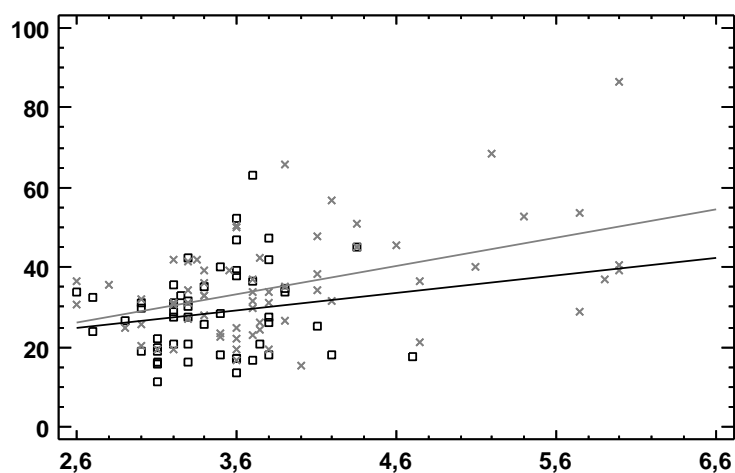


Рисунок 4.1.4 – Сравнительная диаграмма линий регрессии взаимосвязи уровней sST2 и размеров ЛП у пациентов со стабильным течением ХСН и у пациентов с наличием декомпенсаций ХСН за исследуемый период

По оси X отмечены размеры ЛП, по оси Y – уровни sST2. Черным цветом отмечена линия регрессии для пациентов с декомпенсациями в течении ХСН, серым цветом отмечена линия регрессии для пациентов со стабильным течением ХСН.

4.2. Построение уравнения множественной регрессии для расчета уровней sST2

Для более точного расчёта уровня sST2 через другие показатели был использован метод множественной регрессии. В качестве возможных предикторов были использованы показатели, которые имели статистически значимую корреляционную связь с sST2. Для сравнения полученных моделей применялись скорректированный коэффициент детерминации R^2 , критерий Маллоуза и информационный критерий Акаике.

Наилучшей моделью для прогноза уровня sST2 при оценке с помощью скорректированного коэффициента детерминации R^2 являлась модель, включающая данные об уровне NT-proBNP, возрасте, периферических отеках,

инфаркте миокарда в анамнезе, ФК ХСН, размере ЛП из парастерального доступа, горизонтальном размере ПП. При этом скорректированный коэффициент детерминации для этой модели был равен 44,1347.

С помощью критерия Маллоуза и информационного критерия Акаике было установлено, что наиболее информативная модель включает данные о перенесенном ИМ, ФК ХСН, размере ЛП из парастерального 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:

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

4.3. Прогнозирование клинического течения ХСН в течение 12 месяцев

Для прогноза клинического течения ХСН на первом этапе было проведено сравнение регрессионных моделей, которые были оценены с помощью скорректированного коэффициента детерминации R^2 и критерия Маллоуза. В регрессионные модели были включены показатели, которые имели наибольшие коэффициенты корреляции с клиническим течением ХСН.

В соответствии с наибольшим скорректированным коэффициентом детерминации ($R^2 = 45,3475$) наиболее сильная прогностическая модель должна содержать следующие предикторы: уровень насыщения периферической крови кислородом, ФК ХСН, ИМ в анамнезе, уровень альбумина крови, симптом повышенной утомляемости. Этой модели также соответствовало наименьшее значение критерия Маллоуза ($C_p = -7,23408$).

Для построения уравнения множественной регрессии для прогноза клинического течения ХСН была использована модель, которая была определена

как наиболее эффективная. В соответствии с этим, уравнение множественной регрессии может быть представлено следующим образом:

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

4.4. Прогнозирование исходов ХСН в течение 12 месяцев

Аналогичным образом, на первом этапе были отобраны показатели с наибольшими коэффициентами корреляции с исходами ХСН. Затем была определена модель с наилучшими прогностическими возможностями.

Для прогноза исходов течения ХСН в соответствии с минимальным критерием Маллоуза ($C_p = -0,0798$) наилучшая модель включала следующие предикторы: уровень sST2, горизонтальный размер ЛП из апикального доступа, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ, уровень мочевины крови. Скорректированный коэффициент детерминации для данной модели составляет 95,59 %.

На основании полученных данных было построено уравнение множественной регрессии, которое имело следующий вид:

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

Следует обратить внимание, что программа статистического анализа автоматически исключила NT-proBNP из предложенной модели, но включила показатель sST2.

4.5. Определение отношения шансов стабильного течения ХСН и выживаемости пациентов с ХСН с использованием исследуемых биомаркеров

Для расчёта отношения шансов (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.

Также был произведен расчёт ОШ стабильного клинического течения ХСН в зависимости от уровня NT-proBNP. Данное ОШ составило 2,33 [95% ДИ 1,11; 4,92]. Полученный результат интерпретируется, как превышение вероятности стабильного течения у пациентов с ХСН с уровнем NT-proBNP ниже 125 пг/мл в 2,33 раза, чем у пациентов с ХСН и уровнем NT-proBNP выше указанного порога.

ОШ выживаемости пациентов с ХСН относительно их уровня NT-proBNP имеет широкий ДИ [95% ДИ 0; 3,27079E45], что не позволяет использовать его в оценке прогнозов.

4.6. Выводы четвертой главы

1. Были построены уравнения двумерной регрессии для расчёта уровней sST2 с использованием данных о величине других показателей (размер ЛП из парастернального доступа и уровень альбумина). В совокупности с представленными диаграммами рассеяния, данные уравнения позволили установить наличие и характер взаимосвязи этих параметров.

2. Были построены прогностические модели, которые позволяют определить вероятный исход и характер клинического течения ХСН (стабильное или с периодами декомпенсации).

3. Были определены отношения шансов благоприятного течения ХСН при условии нахождения уровней sST2 и NT-proBNP ниже пороговых значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью в данной исследовательской работе были изучены диагностические и прогностические возможности биомаркера sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, который отражает процессы воспаления, апоптоза и фиброза в миокарде.

Медиана уровня sST2, полученная в работе (32,15 нг/мл), сопоставима с данными других исследователей в когорте пациентов с ХСН. Так, в метаанализе с включением 6 крупных проспективных исследований указанная величина составляла 27 нг/мл [Emdin M. и соавт., 2018]. В настоящее время отсутствуют рекомендации по использованию sST2 изолированно от NT-proBNP для диагностики ХСН, тем не менее, были получены результаты о превышении показателей данного биомаркера у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами, страдающими ИБС и здоровыми индивидами [AbouEzzeddine O.F. и соавт., 2017]. Однако следует указать, что экспрессия sST2 при инфекционных заболеваниях (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис) может в значительной степени превышать таковую при ХСН [Hasan A. и соавт., 2020; Aimo A. и соавт., 2019].

Вовлеченность sST2 в целый ряд физиологических и патологических процессов, лежащих в основе различных состояний организма, закономерно приводит к формированию взаимосвязей уровней данного биомаркера с показателями физикального, клинического и лабораторно-инструментального обследования, а также демографическими показателями [Ghali R. и соавт., 2018].

Анализ связи возраста пациента и уровней sST2 имеет противоречивые результаты в различных исследованиях. Существует мнение, что экспрессия данного биомаркера не имеет статистически значимой связи с возрастом пациента [Гракова Е.В. и соавт., 2018]. Однако в ряде работ имеется указание на наличие такой взаимосвязи: пациенты с более высокими значениями sST2 были старше [Yan X. и соавт., 2022; Daniels L.V. и соавт., 2014]. В нашем исследовании была

определена очень слабая прямая корреляционная связь между sST2 и возрастом исследуемых индивидуумов. Обе эти точки зрения могут быть сведены к позиции, что sST2 менее зависим от возраста, чем NT-proBNP, что, в том числе, подтверждается в нашем исследовании и других работах [Aimo A. и соавт., 2020].

Касаемо связи пола и уровня sST2, обращают на себя внимание два факта. У здоровых людей референсные значения обсуждаемого биомаркера различаются для мужчин и женщин. Для мужчин нормальным считается уровень sST2 в пределах 3-28 нг/мл, для женщин - 2-16 нг/мл [Dieplinger B. и соавт., 2009; Aimo A. и соавт., 2019]. При ХСН гендерные различия либо отсутствуют, либо выражены слабо [Aimo A. и соавт., 2019; Алиева А.М. и соавт., 2021].

Дополнительной значимой особенностью, положительно отличающей sST2 от NT-proBNP, является отсутствие нарастания уровня биомаркера при снижении скорости клубочковой фильтрации и увеличении стадии ХБП [Dieplinger B. и соавт., 2009; Aimo A. и соавт., 2019]. В соответствии данному факту, в представленном исследовании отсутствовала корреляционная связь уровней sST2 со скоростью клубочковой фильтрации и стадией ХБП. Этот фактор позволяет использовать sST2 в качестве биомаркера для контроля развития ХСН у пациентов с ХБП. Более того, sST2 остается предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП [Plaweckі M. и соавт., 2018].

Кроме того, ранее была установлена зависимость уровня NT-proBNP от ИМТ. Чем выше значение ИМТ у пациента, тем ниже будет уровень указанного биомаркера [Brunner-La Rossa H.P. и соавт., 2019]. sST2 лишен этого недостатка. Как и в результатах, представленных в нашем исследовании, общепринятой точкой зрения является отсутствие корреляционной зависимости sST2 и ИМТ [Curinier C. и соавт., 2018]. Исключение составляют данные некоторых исследований, которые включали пациентов со значительным увеличением ИМТ [Demuyanets S. и соавт., 2020]. В этой группе пациентов может наблюдаться повышение sST2 по причине того, что ожирение способствует поддержанию системного эндогенного воспалительного процесса. Это, в свою очередь, будет поддерживать высокий уровень sST2.

В аспекте рассмотрения особенностей пациентов с тяжелым течением ХСН, следует упомянуть оценку взаимосвязи sST2 и уровней альбумина крови. В представленной научной работе была показана отрицательная корреляционная связь между двумя вышеупомянутыми показателями. Интерес рассмотрения данной связи обусловлен тем, что гипоальбуминемия у пациентов с ХСН указывает на нарушение питания (мальнутрицию) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [Sugano A. и соав., 2019]. Белково-энергетическая недостаточность наиболее часто встречается у пациентов с ХСН пожилого возраста и может также быть спровоцирована сопутствующими патологиями, которые поддерживают системный эндогенный воспалительный процесс [Ткачева О.Н. и соавт., 2022]. Мальнутриция соответствует двукратному увеличению риска госпитализации и летального исхода при ХСН, а также увеличению продолжительности госпитализации [Sze S. и соавт., 2021].

Следствием непосредственной связи факторов, способствующих развитию и поддержанию эндогенного воспаления, фиброза миокарда и высоких уровней sST2 является также показанная связь биомаркера с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [Murphy S.P. и соавт., 2020; Aimo A. и соавт., 2019; AbouEzzeddine O.F. и соавт., 2017].

Диагностическая значимость sST2 подтверждается также тем, что наблюдалось его повышение при прогрессировании ХСН, то есть его уровни могут давать представление о тяжести течения синдрома. Так, с повышением ФК ХСН, нарастанием отеков, застойных явлений в легких, снижением насыщения периферической крови кислородом происходит повышение sST2 [AbouEzzeddine O.F. и соавт., 2017; Камардинов Д.Х. и соавт., 2020]. Наблюдаемая нами корреляционная связь исследуемого биомаркера и повышенной утомляемости подтверждает существующую патогенетическую связь нарушения оксигенации скелетной мускулатуры по мере развития и прогрессирования ХСН, которая приводит к метаболическим нарушениям и поддержанию системного эндогенного воспаления [Murphy S.P. и соавт., 2020].

По данным ряда авторов, sST2, в отличие от NT-proBNP, не имел непосредственной связи со структурными и функциональными характеристиками левого желудочка [Кожевникова М.В. и соавт., 2021]. Это нашло свое подтверждение в отсутствии корреляционных связей sST2 с размерными и объемными параметрами левого желудочка, определенными при эхокардиографии [AbouEzzeddine O.F. и соавт., 2017]. Напротив, уровень NT-proBNP реагирует на изменения данных параметров, так как синтезируется непосредственно при повышении объемных показателей и растяжении кардиомиоцитов [Mueller C. и соавт., 2019].

Известно, что уровни NT-proBNP демонстрируют отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ. Иными словами, при снижении ФВ ЛЖ NT-proBNP имеет свойство повышаться [Кириллова В.В. и соавт., 2018; Castiglione V. и соавт., 2022]. С этим отчасти связана его сниженная прогностическая эффективность у пациентов с ХСНсФВ [Januzzi J.L.Jr. и соавт., 2020; Мареев Ю.В. и соавт., 2019]. В представленном исследовании результат корреляционного анализа ФВ ЛЖ и уровней NT-proBNP соответствовал общеизвестному представлению о связи указанных параметров. Касательно sST2, связь этого показателя с ФВ ЛЖ обнаружена не была. Этот факт определяет первостепенную важность sST2 в вопросах диагностики и контроля над пациентами с ХСНсФВ, так как sST2 обладает одинаковой прогностической эффективностью при любых значениях ФВ ЛЖ [Najjar E. И соавт., 2019, Ghali R. и соавт., 2018].

Широко распространенной причиной нарушения диастолы левого желудочка является воспалительный и фибротический процессы в миокарде [Zannad F. и соавт., 2018]. Это служит объяснением для определяемых статистически значимых корреляций уровней sST2 с показателями диастолической дисфункции [Копьева К.В. и соавт., 2018]. Протокол данного исследования не подразумевал прямую оценку и анализ способности миокарда к расслаблению. Тем не менее, имеется возможность косвенно оценить этот показатель. При усилении диастолической дисфункции левого желудочка повышается его ригидность, что приводит к увеличению размеров левого

предсердия [Ghali R. И соавт., 2018]. Стоит подчеркнуть, что у пациентов с ХСНсФВ распространено нарушение именно диастолической функции сердца [Канорский С.Г. и соавт., 2018]. В исследуемой нами выборке преобладали пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ. Эти факторы объясняют найденную корреляционную связь уровней sST2 и размеров левого предсердия.

В представленном исследовании не было обнаружено статистически значимой корреляции уровней sST2 и размеров правого желудочка, однако отмечена связь с проявлениями застойных явлений по большому кругу кровообращения, которые являются следствием дисфункции правых отделов сердца. В исследованиях с включением пациентов с легочной гипертензией, у которых нарушение структуры и функции правого желудочка наиболее выражено, была определена взаимосвязь между систолической, диастолической дисфункцией правого желудочка и повышенными значениями sST2 [Agoston-Coldea L. и соавт., 2014].

Обнаруженные прямые положительные корреляционные связи уровней sST2 с клиническим течением и исходом ХСН за период наблюдения сделали возможным дальнейшее изучение взаимосвязи указанных параметров. При разделении пациентов по уровню sST2 на группы посредством медианы и квартилей, было установлено повышение доли пациентов с нестабильным течением ХСН и летальным исходом при повышении sST2. Полученные данные согласуются с известным положением о возрастании исследуемого биомаркера у пациентов с ХСН с высоким риском декомпенсации синдрома и летального исхода [Sugano A. и соавт., 2019].

Формирование групп пациентов, которые соответствовали интервалам значений NT-proBNP, разделенных медианой, верхним и нижним квартилями для этого биомаркера с последующим построением регрессионных моделей, позволило сделать следующее заключение: оба биомаркера в высокой степени определяли прогноз течения и исхода для пациентов с ХСН. При этом sST2 наиболее точно позволял оценить прогноз вероятности стабильного течения в последующие 12 месяцев, а NT-proBNP более достоверно прогнозировал исход за

тот же период времени. Однако стоит заметить, что sST2 значительно превосходил NT-proBNP в прогностической способности относительно клинического течения, тогда как в качестве инструмента определения исхода их потенциал имел незначительную разницу.

Напротив, кластерный анализ определил бóльшую близость исходов ХСН с уровнями sST2, а клинического течения синдрома - с NT-proBNP. Использованный вариант кластерного анализа, который формирует группы (кластеры), объединяя параметры, является первичным методом анализа данных. Другой вариант данного анализа с разбиением на группы не параметров, а пациентов, применялся на выборке больных ХСН, но sST2 в данном исследовании проанализирован не был [Цыганкова О.В. и соавт., 2021].

Выбор регрессионной модели с наибольшей прогностической способностью позволил получить уравнение множественной регрессии для прогноза исходов у пациентов с ХСН в течение 12 месяцев. Предложенная модель включила следующие предикторы: sST2, мочевины крови, горизонтальный размер ЛП из апикального доступа, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ. Следует заметить, что статистическая программа для обработки данных исключила NT-proBNP как возможный предиктор, но включила sST2 в наилучшую модель. Построенные регрессионные модели для расчета sST2 через другие показатели и клинического течения ХСН имели низкую прогностическую способность. Обоснованность включения sST2 в регрессионные модели, прогнозирующие летальный исход от сердечно-сосудистых и любых причин, а также повторные госпитализации была подтверждена в ряде работ [Duruu A.M. и соавт., 2018; Li F. и соавт., 2021]. Как и в представленной работе, предсказательная ценность sST2 превосходила таковую для NT-proBNP в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН.

Увеличение риска неблагоприятного исхода при повышенном значении sST2 у пациентов с ХСН было также определено с помощью расчёта отношения шансов стабильного течения и выживания в зависимости от показателя sST2 относительно порогового уровня (35 нг/мл). В соответствии с полученными данными, вероятность стабильного течения была в 2,6 раза выше у пациентов, чей

уровень исследуемого биомаркера был ниже 35 нг/мл, а вероятность выживания в этой группе была выше в 12,83 раза. Отношения шансов суммарного неблагоприятного исхода при данном пороговом значении в работе других авторов было равным 3,93 [Компанец Н.В. и соавт., 2021]. Также имеются данные о том, что в совокупности со назначением недостаточных доз бета-блокаторов, высокий уровень sST2 приводит к повышению вероятности наступления сердечно-сосудистых событий в 6,77 раз в течение последующих 10 месяцев. [Gaggin Н.К. и соавт., 2013].

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Попов, Е. А. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17, № 5. – С. 47-52.
2. Беграмбекова, Ю. Л. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности / Ю. Л. Беграмбекова, Н. А. Каранадзе, Я. А. Орлова // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 2S. – С. 15-24.
3. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II / Н. Г. Гуманова, М. В. Климушина, Н. Л. Богданова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Том 19, № 5. – С. 123-132.
4. Вдовенко, Д. В. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Д. В. Вдовенко, Р. А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Том 24, № 2. – С. 26-30.
5. Виноградова, Н. Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности / Н. Г. Виноградова // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 10S. – С. 13-21.
6. Динамика показателей трансмитрального кровотока и маркеров фиброза миокарда у больных инфарктом миокарда / А. В. Осокина, В. Н. Каретникова, О. М. Поликутина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Том 60, № 6. – С. 84-91.
7. Драпкина, О. М. Натрийуретические пептиды: новые задачи - новые решения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, О. Н. Джигоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Том 20, № 7. – С. 106-112.
8. Драпкина, О. М. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая

- дисфункция / О. М. Драпкина, О. Н. Джигоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Том 19, № 2. – С. 66-74.
9. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартау, С. В. Виллевалде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 12. – С. 146-154.
 10. Канорский, С. Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? / С. Г. Канорский, Ю. В. Борисенко // Кардиология. – 2018. – Том 58, № 6. – С. 85-89.
 11. Качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и симптомом бендопноэ / Д. О. Драгунов, А. В. Соколова, Г. П. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2019 – Том 59, № 6S. – С. 24-32.
 12. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. М. Алиева, Т. В. Пинчук, И. И. Алмазова [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Том 23, № 6. – С. 522-526.
 13. Кожевников, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М. В. Кожевников, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2021. –Том 61, № 5. – С. 4-16.
 14. Компанец, Н. В. ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинико-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение / Н. В. Компанец, О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Том 6, № 4. – С. 55-58.
 15. Ларина, В. Н. Коморбидный пациент с хронической сердечной недостаточностью: возможности сакубитрила/валсартана / В. Н. Ларина // Терапия. – 2021. – Том 7, № 6. – С. 146-155.
 16. Мальнутриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, К. Ю. Крылов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Том 27, № 1S. – С. 25-32.

17. Метельская, В. А. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Том 19, № 4. – С. 123-134.
18. Обрезан, А. Г. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью / А. Г. Обрезан, Д. З. Баранов // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 8. – С. 88-96.
19. Обрезан, А. Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Том 9, № 149. – С. 83-92.
20. Одышка при наклоне вперед: связь с эхокардиографическими параметрами и клиническими исходами у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, Н. И. Чукаева [и др.] // Кардиология. – 2018. – Том 58, № 12. – С. 36-44.
21. Оценка клинического профиля, подходов к диагностике и лечению пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых, А. В. Горбова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2022. – Том 30, № 2. – С. 183-192.
22. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечнососудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда / Е. В. Гракова, А. Т. Тепляков, К. В. Копьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17, № 5. – С. 40-46.
23. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д. Х. Камардинов, Р. Н. Сонгуров, В. И. Иошина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Том 60, № 2. – С. 111-121.

24. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / К. В. Копьева, А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Том 58, № S10. – С. 33-43.
25. Скворцов, А. А. SST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью / А. А. Скворцов, О. Ю. Нарусов, М. Д. Муксимова // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 11S. – С. 18-27.
26. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF / Ю. В. Мареев, А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш [и др.] // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 12S. – С. 37-45.
27. Смирнова, Е. А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Том 9, № 2. – С. 289-300.
28. Соколов, А. А. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – насосная несостоятельность сердца? / А. А. Соколов, Г. И. Марцинкевич // Кардиология. – 2018. – Том 58, № 6. – С. 79-84.
29. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации / О. М. Драпкина, С. А. Бойцов, В. В. Омеляновский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № 6. – С. 81-89.
30. С-реактивный белок и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска и эхокардиографическими индикаторами сердечной недостаточности: результаты исследования «Узнай свое сердце» в г. Архангельске / О. А.

- Миролюбова, А. В. Кудрявцев, Э. О. Семчугова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Том 60, № 9. – С. 68-75.
31. Уровень NT-proBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. В. Кириллова, Л. А. Соколова, В. Н. Мещанинов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Том 90, № 9. – С. 68-72.
32. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям / Ю. Л. Беграмбекова, А. Ю. Ефремушкина, Я. А. Кожедуб [и др.] // Кардиология. – 2020. – Том 60, № 4. – С. 18-23.
33. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ / Ю. В. Мареев, О. Н. Джиева, О. Т. Зоря [и др.] // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 11. – С. 4-23.
34. Фомин, И. В. Обоснование специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Том 1, № 3. – С. 44-53.
35. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Том 8, № 136. – С. 7-13.
36. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Том 6, № 14. – С. 4-14.
37. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 11. – С. 311-374.

38. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска / О. С. Кобякова, И. А. Деев, Е. С. Куликов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Том 22, № 2. – С. 45-50.
39. Цыганкова, О. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № 4. – С. 81-92.
40. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2) / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг [и др.] // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 4S. – С. 33-43.
41. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Volume 42, № 36. – P. 3599-3726.
42. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. M. Maddox, J. L. Jr. Januzzi, L. A. Allen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Volume 77, № 6. – P. 772-810.
43. AbouEzzeddine, O. F. Suppression of tumorigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction / O. F. AbouEzzeddine, P. M. McKie, S. M. Dunlay // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Volume 6, № 2. – e004382.
44. Acute dyspnea and decompensated heart failure / P. S. Xang, S. P. Collins, M. B. Gheorghide [et al.] // Cardiology Clinics. – 2018. – Volume 36, № 1. – P. 63-72.
45. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion / L. N. L. Van Aelst, M. Arrigo, R. Placido [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Volume 20. – P. 738-747.

46. Adukauskienė, D. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology / D. Adukauskienė, A. Čiginskienė, A. Adukauskaitė // *Medicina (Kaunas)*. – 2016. – Volume 52, № 1. – P. 1-10.
47. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012 / M. N. Christiansen, L. Køber, P. Weeke [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Volume 135, № 13. – P. 1214-1223.
48. Alem, M. M. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets / M. M. Alem // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Volume 20, № 13. – P. 3198.
49. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – The Presage ST2 assay / B. Dieplinger, L. J. Jr. Januzzi, M. Steinmai [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2009. – Volume 409, № 1–2. – P. 33-40.
50. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Y. N. V. Reddy, R. E. Carter, M. Obokata [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Volume 138. – P. 861-870.
51. Baman, J. R. Heart Failure / J. R. Baman, F. S. Ahmad // *Journal of the American Medical Association*. – 2020. – Volume 324, № 10. – P. 1015.
52. Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview / M. C. Pastore, G. E. Mandoli, H. S. Aboumarie [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Volume 25. – P. 937-948.
53. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimò, G. Vergaro [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Volume 27, № 2. – P. 625-643.
54. Body mass index and outcomes in ischaemic versus nonischaemic heart failure across the spectrum of ejection fraction / F. Gentile, P. Sciarrone, E. Zamora [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Volume 28, № 9. – P. 948-955.

55. Brunner-La Rocca, H. P. Natriuretic Peptides in chronic heart failure / H. P. Brunner-La Rocca, S. Sanders-van Wijk // *Cardiac Failure Review*. – 2019. – Volume 5, № 1. – P. 44-49.
56. Califf, R. M. Biomarker definitions and their applications / R. M. Califf // *Experimental biology and medicine*. – 2018. – Volume 243, № 3. – P. 213-221.
57. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Volume 17. – P. 698-717.
58. Changes in cardiac biomarkers in association with alterations in cardiac structure and function, and health status in heart failure with reduced ejection fraction: the EVALUATE-HF trial / P. L. Myhre, B. L. Claggett, A. M. Shah [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Volume 24, № 7. – P. 1200-1208.
59. Choi, H. M. Update on heart failure management and future directions. / H. M. Choi, M. S. Park, J. C. Youn // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Volume 34, № 1. – P. 11-43.
60. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T / A. Aimo, J. L. Jr. Januzzi, G. Vergaro [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22, № 11. – P. 2078-2088.
61. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study / J. A. Borovac, D. Glavas, Z. Susilovic Grabovac [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Volume 7, № 5. – P. 2818-2828.
62. Clinical and prognostic significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week / A. Aimo, J. L. Jr. Januzzi, A. Bayes-Genis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Volume 74, № 17. – P. 2193-2203.
63. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction / R. Samson, A. Jaiswal, P. V. Ennezat [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Volume 5, № 1. – e002477.

64. Clinical utility of speckle tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy / S. G. Khan, D. Klettas, S. Kapetanakis [et al.] // *Echo Research and Practice*. – 2016. – Volume 3, № 1. – P. 1-11.
65. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases / S. Kasahara, Y. Sakata, K. Nochioka [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Volume 280. – P. 184-189.
66. Cunningham, J. W. NT-proBNP response to heart failure therapies: an imperfect surrogate / J. W. Cunningham, P. L. Myhre // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Volume 78, № 13. – P. 1333-1336.
67. Daniels, L. B. Using ST2 in cardiovascular patients: a review / L. B. Daniels, A. Bayes-Genis // *Future Cardiology*. – 2014. – Volume 10, № 4. – P. 525-539.
68. DeFilippi, C. R. A multibiomarker approach to heart failure prognostication / C. R. DeFilippi, S. L. Seliger // *JACC: Heart Failure*. – 2017. – Volume 5, № 4. – P. 265-267.
69. Diagnostic value of sST2 in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, C. Xu, R. Zhao [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Volume 8. – 697837.
70. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis / V. S. Hahn, L. R. Yanek, J. Vaishnav [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Volume 8. – P. 712-724.
71. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22, № 8. – P. 1342-1356.
72. Evaluation of the sST2-guided optimization of medical treatments of patients admitted for heart failure, to prevent readmission: Study protocol for a randomized controlled trial / C. Curinier, K. Solecki, A. M. Dupuy [et al.] // *Contemporary Clinical Trials*. – 2018. – Volume 66. – P. 45-50.
73. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure / A. M. Dupuy, N. Kuster, C. Curinier [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – Volume 490. – P. 167-171.

74. Feasibility, repeatability, and reproducibility of contemporary diastolic parameters and classification / H. S. Z. Bahrami, F. H. G. Pedersen, K. A. Myhr [et al.] // International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2021. – Volume 37, № 3. – P. 931-944.
75. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / L. J. Spencer, D. Abate, K. H. Abate [et al.] // Lancet. – 2018. – Volume 392. – P. 1789-1858.
76. Griesenauer, B. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases / B. Griesenauer, S. Paczesny // Frontiers in Immunology. – 2017. – Volume 8. – P. 475.
77. H2FPEF score predicts 1-year rehospitalisation of patients with heart failure with preserved ejection fraction / Y. Tao, W. Wang, J. Zhu [et al.] // Postgraduate Medical Journal. – 2021. – Volume 97. – P. 164-167.
78. Hartupee, J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction / J. Hartupee, D. L. Mann // Nature Reviews Cardiology. – 2017. – Volume 14, № 1. – P. 30-38.
79. Hasan, A. Soluble suppression of tumorigenicity 2 is directly correlated with glycated hemoglobin in individuals with an average glycemia in the Normal/Prediabetes range / A. Hasan, W. Aldhahi // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2020. – Volume 13. – P. 2711-2718.
80. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R. A. de Boer [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Volume 21, № 6. – P. 715-731.
81. Henning, R. J. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / R. J. Henning // World Journal of Cardiology. – 2020. – Volume 12, № 1. – P. 7-25.

82. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death / P. Pellicori, J. Zhang, J. Cuthbert [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Volume 116, № 1. – P. 91-100.
83. Hospitalization for recently diagnosed versus worsening chronic heart failure: from the ASCEND-HF trial / S. J. Greene, A. F. Hernandez, A. J. Dunning [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Volume 69, № 25. – P. 3029-3039.
84. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschöpe, R. A. de Boer [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Volume 40, № 40. – P. 3297-3317.
85. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / F. Zannad, A. H. Zwinderman, H. L. Hillege [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Volume 72, № 10. – P. 1081-1090.
86. IL-33 (interleukin 33)/sST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2) axis in hypertension and heart failure / R. Ghali, R. Altara, W. E. Louch [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Volume 72, № 4. – P. 818-828.
87. Immanuel, S. ST2 levels before and after treatment of NYHA III and IV heart failure / S. Immanuel, N. M. Mandey, L. H. Makmun // *Acta Medica Indonesiana*. – 2015. – Volume 47, № 4. – P. 304-310.
88. Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging / A. Alherbish, H. Becher, W. Alemayehu [et al.] // *Echocardiography*. – 2018. – Volume 35, № 11. – P. 1746-1754.
89. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF) /

- N. Okumura, P. S. Jhund, J. Gong [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Volume 133, № 23. – P. 2254-2262.
90. Increased ratio of sST2/LVMI predicted cardiovascular mortality and heart failure rehospitalization in heart failure with reduced ejection fraction patients: a prospective cohort study / F. Li, M. Xu, M. Fu [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2021. – Volume 21, № 1. – P. 396.
91. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review / S. P. Murphy, R. Kakkar, C. P. McCarthy [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. – Volume 75, № 11. – P. 1324-1340.
92. Januzzi, J. L. Jr. The challenges of NT-proBNP testing in HFpEF: shooting arrows in the wind / J. L. Jr. Januzzi, P. L. Myhre. // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Volume 8, № 5. – P. 382-385.
93. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Volume 227. – P. 107863.
94. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis / D. A. Morris, X. X. Ma, E. Belyavskiy [et al.] // *Open Heart*. – 2017. – Volume 4, № 2. – e000630.
95. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension / S. Rosenkranz, J. S. Gibbs, R. Wachter [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Volume 37, № 12. – P. 942-954.
96. Lesyuk, W. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016 / W. Lesyuk, C. Kriza, P. Kolominsky-Rabas // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2018. – Volume 18, № 1. – P. 74.
97. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review / V. Askoxylakis, C. Thieke, S. T. Pleger [et al.] // *BMC Cancer*. – 2010. – Volume 10. – P. 105.
98. McCarthy, C. P. Soluble ST2 in heart failure / C. P. McCarthy, J. L. Jr. Januzzi // *Heart Failure Clinics*. – 2018. – Volume 14, № 1. – P. 41-48.

99. Mele, D. Echocardiography for the evaluation of patients with heart failure / D. Mele // *Giornale Italiano di Cardiologia*. – 2016. – Volume 17, № 1. – P. 24-40.
100. Merkaš, S. I. Current concept in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with congestive heart failure / S. I. Merkaš, A. M. Slišković, N. Lakušić // *World Journal of Cardiology*. – 2021. – Volume 13, № 7. – P. 183-203.
101. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure / A. Aimo, G. Vergaro, A. Ripoli [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2017. – Volume 5. – P. 287-296.
102. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / D. D'Amario, S. Migliaro, J. A. Borovac [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Volume 10. – P. 1347.
103. NT-proBNP for risk prediction in heart failure / G. Vergaro, F. Gentile, L. M. G. Meems [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2021. – Volume 9, № 9. – P. 653-663.
104. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies / Z. Ge, A. Li, J. McNamara [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Volume 24. – P. 743-758.
105. Paulus, W. J. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited / W. J. Paulus, M. R. Zile // *Circulation Research*. – 2021. – Volume 128, № 10. – P. 1451-1467.
106. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients / C. Pacho, M. Domingo, R. Núñez [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2018. – Volume 18, № 1. – P. 109.
107. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial / I. S. Anand, T. S. Rector, M. Kuskowski [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – Volume 7, № 3. – P. 418-426.
108. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis / A. Aimo, G. Vergaro, C. Passino [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. – 2017. – Volume 5. – P. 280-286.

109. Pro-inflammatory biomarkers in stable versus acutely decompensated heart failure with preserved ejection fraction / A. Abernethy, S. Raza, J. L. Sun [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Volume 7, № 8. – e007385.
110. Pugliese, N. R. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure / N. R. Pugliese, S. Masi, S. Taddei // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Volume 25, № 1. – P. 31-42.
111. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort / J. H. Butt, E. L. Fosbøl, T. A. Gerds [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22. – P. 1777-1785.
112. Renin activity in heart failure with reduced systolic function-new insights / R. D. Sullivan, R. M. Mehta, R. Tripathi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Volume 20, № 13. – P. 3182.
113. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study / M. Obokata, G. C. Kane, Y. N. Reddy [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Volume 135, № 9. – P. 825-838.
114. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Volume 25, № 1. – P. 21-30.
115. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected ST-segment elevation myocardial infarction / W. P. Huang, X. Zheng, L. He [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2018. – Volume 131, № 11. – P. 1282-1288.
116. Seipin knockout mice develop heart failure with preserved ejection fraction / B. Bai, W. Yang, Y. Fu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*. – 2019. – Volume 4. – P. 924-937.
117. Serum levels of the soluble IL-1 receptor family member ST2 and right ventricular dysfunction / L. Agoston-Coldea, S. Lupu, S. Hicea [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. – 2014. – Volume 8, № 1. – P. 95-106.

118. Shafie, A. A. Systematic review of economic burden of heart failure / A. A. Shafie, Y. P. Tan, C. H. Ng // *Heart Failure Reviews*. – 2018. – Volume 23. – P. 131-145.
119. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database / M. Smeets, B. Vaes, P. Mamouris [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Volume 9, № 1. – e022972.
120. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure / H. K. Gaggin, S. Motiwala, A. Bhardwaj [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – Volume 6, № 6. – P. 1206-1213.
121. Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction / A. Sugano, Y. Seo, T. Ishizu [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2019. – Volume 73, № 4. – P. 326-332.
122. Soluble ST2 in end-stage heart failure, before and after support with a left ventricular assist device / C. C. S. Tseng, M. M. H. Huibers, L. H. Gaykema [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Volume 48, № 3. – e12886.
123. SST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: impact on risk prediction / M. Plawecki, M. Morena, N. Kuster [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – Volume 2018. – 3952526.
124. SST2 as a value-added biomarker in heart failure / M. Lotierzo, A. M. Dupuy, E. Kalmanovich [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Volume 501. – P. 120-130.
125. SST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? / A. Aimo, A. S. Maisel, V. Castiglione [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Volume 74. – P. 478-479.
126. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U. L. Faxén, C. Hage [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2019. – Volume 53, № 1. – P. 21-27.
127. SST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T / M. Emdin, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Volume 72, № 19. – P. 2309-2320.

128. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load / A. M. Leite-Moreira, J. Almeida-Coelho, J. S. Neves [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Volume 114. – P. 656-667.
129. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21, № 11. – P. 1306-1325.
130. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers / J. A. Borovac, D. D'Amario, J. Bozic [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2020. – Volume 12, № 8. – P. 373-408.
131. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Volume 391, № 10120. – P. 572-580.
132. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction / S. Amanai, T. Harada, K. Kagami [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Volume 12, № 1. – P. 13.
133. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods / P. M. Seferović, E. Jankowska, A. J. S. Coats [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22, № 4. – P. 638-645.
134. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / R. Ladeiras-Lopes, M. Araújo, F. Sampaio [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition)*. – 2019. – Volume 38, № 11. – P. 789-804.
135. The impact of malnutrition on short-term morbidity and mortality in ambulatory patients with heart failure / S. Sze, P. Pellicori, J. Zhang [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2021. – Volume 113, № 3. – P. 695-705.
136. The incremental economic burden of heart failure: a population-based investigation from South Korea / H. Cho, S.-H. Oh, H. Lee [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Volume 13. – e0208731.

137. The pro-inflammatory marker soluble suppression of tumorigenicity-2 (ST2) is reduced especially in diabetic morbidly obese patients undergoing bariatric surgery / S. Demyanets, C. Kaun, A. Kaider [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2020. – Volume 19, № 1. – P. 26.
138. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study / X. Yan, Y. Guo, L. Li [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2022. – Volume 14, № 5. – P. 1578-1587.
139. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association / B. Bozkurt, A. J. S. Coats, H. Tsutsui [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Volume 23, № 3. – P. 352-380.
140. Wilcox, J. E. Beta-blockers for the treatment of heart failure with a mid-range ejection fraction: deja-vu all over again? / J. E. Wilcox, D. L. Mann // *European Heart Journal*. – 2018. – Volume 39. – P. 36-38.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**RU2019667733**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

<p>Номер регистрации (свидетельства): 2019667733</p> <p>Дата регистрации: 26.12.2019</p> <p>Номер и дата поступления заявки: 2019666660 19.12.2019</p> <p>Дата публикации и номер бюллетеня: 26.12.2019 Бюл. № 1</p> <p>Контактные реквизиты: нет</p>	<p>Автор(ы): Будневский Андрей Валериевич (RU), Пронин Сергей Сергеевич (RU), Концевая Анна Васильевна (RU), Натаров Алексей Алексеевич (RU), Кравченко Андрей Яковлевич (RU), Токмачев Роман Евгеньевич (RU), Остроушко Надежда Игоревна (RU), Нехаенко Наталья Евгеньевна (RU), Мещерикова Галина Михайловна (RU), Белозерова Елена Владимировна (RU), Черник Татьяна Александровна (RU)</p> <p>Правообладатель(и): Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)</p>
---	--

Название программы для ЭВМ:

Регистр пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Реферат:

Программа предназначена для ведения регистра пациентов с хронической сердечной недостаточностью, мониторинга эффективности диагностического процесса и терапии, сбора и анализа данных по диагностике, лечению и лекарственному обеспечению, составлению отчетов. Может быть использована для накопления и анализа данных о динамике лабораторных показателей, структуре заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от вида проводимой терапии. Функциональные возможности: введение, хранение, сортировка данных. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК. ОС: Windows XP/Vista/7/8/8.1/10.

Язык программирования: CodeGear Delphi

Объем программы для ЭВМ: 6,04 Мб

СОГЛАСОВАНО
Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ им.
Н.Н. Бурденко Минздрава России

Будневский А.В.
«15» марта 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач (название медицинской
организации)

Банин И.Н.
«16» марта 2023 г.
(МП)

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Прогностическое значение растворимого супрессора туморогенности 2 при хронической сердечной недостаточности»

(название работы)

автор аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Черник Татьяна Александровна

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: врача-кардиолог – Селина Т.М.

(должность, Ф.И.О)

и членов комиссии: врач-кардиолог – Рукавицына Г.С., врач-кардиолог – Жарких Е.Э.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе кардиологического отделения № 1 медицинской организации

Получен от внедрения эффект используются данные о значении стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2 в клиническом течении хронической сердечной недостаточности, его взаимосвязи с тяжестью течения и прогнозами заболевания

(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 3
(Селина Т.М., Рукавицына Г.С., Жарких Е.Э.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

Селина Т.М. / Селина Т.М.

Члены комиссии:

Рукавицына Г.С.
Жарких Е.Э.