

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Драгомирецкая Наталья Александровна

**Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности:
роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в
формировании клинико-патогенетических фенотипов**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Хроническая сердечная недостаточность как значимая медико-социальная и экономическая проблема.....	21
1.2. Этиологические факторы и фенотипические варианты хронической сердечной недостаточности.....	25
1.2.1. Этиологические факторы хронической сердечной недостаточности.....	25
1.2.2. Фенотипические варианты хронической сердечной недостаточности.....	26
1.3. Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с разной степенью систолической дисфункции.....	28
1.3.1. Кардиоренальная, кардиоциркуляторная и нейрогуморальная модели патогенеза хронической сердечной недостаточности.....	28
1.3.2. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности.....	30
1.3.3. Биомаркеры хронической сердечной недостаточности.....	32
1.3.3.1. Натрийуретические пептиды.....	37
1.3.3.2. Маркеры метаболического воспаления.....	39
1.3.3.3. Мультимаркерные модели патогенеза хронической сердечной недостаточности.....	41
1.4. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе хронической сердечной недостаточности.....	45
1.5. Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности. Механизмы развития, этапы прогрессирования, методы диагностики.....	48
1.5.1. Коморбидность. Виды коморбидности у больных хронической сердечной недостаточностью.....	48

1.5.2. Межорганные взаимодействия у больных хронической сердечной недостаточностью.....	52
1.5.2.1. Кардиопульмональный синдром.....	53
1.5.2.2. Кардиоренальный синдром.....	56
1.5.2.3. Сердечно-печеночный синдром.....	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
2.1. Общая характеристика исследования.....	70
2.2. Дизайн исследования.....	72
2.3. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	73
2.4. Методы обследования больных.....	87
2.4.1. Общеклинические методы.....	87
2.4.2. Лабораторные методы.....	90
2.4.3. Специальные биохимические методы исследования.....	93
2.4.4. Инструментальные методы.....	94
2.4.5. Метод оценки функционального состояния микроциркуляторного русла.....	97
2.5. Статистическая обработка данных.....	100
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....	103
3.1. Этиологические факторы хронической сердечной недостаточности у обследованных больных.....	103
3.2. Некардиальные коморбидные состояния.....	107
3.3. Лекарственная терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	121
3.4. Полиорганный дисфункциональный синдром в рамках кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов.....	123
3.4.1. Клинико-лабораторные ассоциации у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом.....	123
3.4.2. Клинико-лабораторные ассоциации у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом.....	128

3.4.3. Клинико-лабораторные ассоциации у больных хронической сердечной недостаточностью и сердечно-печеночным синдромом.....	131
3.4.4. Индекс MELD-XI у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	135
3.4.4.1. Оценка риска повышения индекса MELD-XI у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	142
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	147
4.1. Показатели эхокардиографии у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции.....	147
4.2. Показатели эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоорганными синдромами.....	153
4.2.1. Показатели эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом.....	153
4.2.2. Показатели эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиогепаторенальным синдромом.....	154
4.2.3. Оценка риска выявления сердечно-печеночного синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	157
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	160
5.1. Анализ показателей микрососудистого кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка.....	160

5.2. Анализ взаимосвязей показателей микрососудистого кровотока и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	164
5.3. Анализ взаимосвязей показателей микрососудистого кровотока, тяжести хронической сердечной недостаточности и получаемой терапии у больных с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка.....	169
5.4. Анализ взаимосвязей показателей микрососудистого кровотока у пациентов с кардиоорганными синдромами.....	170
5.4.1. Особенности микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом.....	170
5.4.2. Особенности микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом.....	172
5.4.3. Особенности микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиогепаторенальным синдромом.....	174
ГЛАВА 6. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	178
6.1. Биохимические маркеры у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции.....	178
6.1.1. Ассоциации NT-proBNP с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции..	180
6.1.2. Ассоциации галектина-3 с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции...	181
6.1.3. Ассоциации гаптоглобина с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции.....	184

6.1.4. Ассоциации ST2 с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции.....	186
6.1.5. Ассоциации гепсидина с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции.....	189
6.1.6. Ассоциации копептина с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции.....	191
6.2. Взаимосвязи уровней биомаркеров, отражающих активацию различных нейрогуморальных систем, у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью миокардиальной дисфункции.....	194
6.3. Особенности кардиомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом.....	198
6.4. Маркеры активации нейрогуморальных систем, воспаления и фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом.....	198
6.5. Маркеры активации нейрогуморальных систем, воспаления и фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сердечно-печеночным синдромом.....	202
6.6. Маркеры активации нейрогуморальных систем, воспаления и фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиогепаторенальным синдромом.....	204
ГЛАВА 7. ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА.....	209

7.1. Показатели общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	211
7.2. Клиническая характеристика пациентов, достигших и не достигших конечной точки.....	212
7.3. Сравнительный анализ основных инструментально-лабораторных характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки.....	218
7.3.1. Сравнительный анализ основных эхокардиографических характеристик у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки.....	218
7.3.2. Сравнительная характеристика показателей микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки.....	219
7.3.3. Сравнительный анализ лабораторных характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки.....	221
7.4. Сравнительный анализ основных биомаркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки.....	224
7.5. Оценка клинических и лабораторных факторов риска неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью.....	226
7.5.1. Результаты однофакторного анализа в оценке факторов риска неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью.....	226
7.5.2. Предикторы неблагоприятного исхода у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом.....	230
7.5.3. Значение показателей шкалы MELD-XI в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью.....	231

7.6. Многомаркерная прогностическая модель развития неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью.....	234
ГЛАВА 8. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	237
8.1. Клинико-функциональные особенности пациентов в кластерах.....	237
8.2. Уровни кардиобиомаркеров у больных в фенотипических кластерах.....	241
8.3. Сравнительная оценка выживаемости пациентов в фенотипических кластерах.....	243
8.3.1. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза в кластере 1.....	244
8.3.2. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза в кластере 2.....	247
8.3.3. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза в кластере 3.....	249
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	251
9.1. Центральная и периферическая гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	251
9.2. Биомаркеры у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	255
9.3. Предикторы и механизмы развития полиорганной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью.....	262
9.4. Особенности течения и исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом.....	266
9.5. Особенности клинической картины и исходы у больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом.....	268
9.6. Особенности течения хронической сердечной недостаточности в сочетании с сердечно-печеночным синдромом.....	270
9.7. Диагностические критерии и клинические особенности кардиогепаторенального синдрома.....	272
9.8. Смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	276
9.9. Полиорганная дисфункция как предиктор неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью.....	281

9.10. Мультимаркерная прогностическая модель развития неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью.....	283
9.11. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	288
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	293
ВЫВОДЫ.....	295
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	297
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	299
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	303
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	352

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих медико-социальной проблем современного здравоохранения. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ее патогенеза, механизмов прогрессирования, непрерывное совершенствование методов диагностики, создание и внедрение новых лечебно-профилактических алгоритмов, эпидемиологические исследования последних 25 лет позволяют говорить о ХСН не иначе как о «сердечно-сосудистой эпидемии XXI века» [1].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются абсолютными лидерами среди всех причин смерти в развитых странах и в РФ. Если развитие современных подходов к лечению острых форм ИБС и инфаркта миокарда в РФ привело к снижению показателей смертности от этих заболеваний, то вклад ХСН – закономерного финала практически всех ССЗ, в структуру сердечно-сосудистой смертности остается весомым и достигает 40% [2, 3]. И по прогнозам исследователей в ближайшие годы ожидается рост числа больных с ХСН за счет общего старения населения и увеличения бремени ССЗ, а также за счет увеличения пула более молодых пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса, страдающих артериальной гипертензией и ожирением [3, 4, 5].

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ХСН – от стадии с минимальными клиническими проявлениями, до терминальной, представляющей собою необратимую полиорганную дисфункцию, ассоциированную с высоким риском стойкой утраты витальных функций и летального исхода [5, 6, 7]. Однако нейрогормональные предикторы прогрессирования ХСН, приводящие к развитию полиорганной недостаточности, до конца не определены. Особенно актуальной является проблема оценки предикторной значимости биомаркеров, характеризующих различные звенья патогенеза ХСН, у пациентов с коморбидной патологией.

Исследования последних лет обращают пристальное внимание на изучение роли воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН с различной степенью систолической дисфункции [6, 8, 9]. По мнению большинства исследователей в основе патогенеза ХСН лежит взаимодействие различных сложных нейрогуморальных механизмов и морфологических изменений различных отделов сердечно-сосудистой системы, обуславливающим особенности патогенеза ХСН низкой, промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [8, 9, 10].

Изучение особенностей формирования полиорганной дисфункции в контексте парадигмы пациент-ориентированного подхода, представляет собой актуальную проблему современной кардиологии, а разработка фенотип-ориентированного подхода может облегчить диагностику ведущих патогенетических механизмов и спрогнозировать точки приложения «таргетных» воздействий в контексте персонифицированного подхода к терапии [10, 11]. Непосредственным методом реализации данного подхода является кластерный анализ пациентов, позволяющий выделить обособленные подгруппы пациентов с ХСН на основе различных клинико-функциональных и лабораторно-инструментальных характеристик [5, 12, 13]. До настоящего времени продолжается фаза накопления фактического материала, который должен сформировать теоретическую базу для разработки персонифицированных методов лечения пациентов, относящихся к различным кластерам [11, 14].

Наше исследование направлено на расширение представлений о патогенетических механизмах формирования полиорганной дисфункции у пациентов с ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ и разработке концепции клинических фенотипов, основанных на наличии и выраженности кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний и состояний.

Степень разработанности темы исследования

Представленный анализ актуальных литературных данных позволяет сделать вывод, что используемый в современных клинических рекомендациях принцип выделения фенотипов на основании лишь ФВ ЛЖ, не позволяет оценить все особенности клинической картины, обусловленные влиянием этиологических факторов, разнообразием коморбидных заболеваний, особенностями функционального и нейрогуморального статуса пациентов, что заложило основу для формирования нового диагностического подхода – выделения более однородных групп – фенотипических кластеров, с целью персонализированной оценки прогноза и, возможно, определения подхода к терапии.

Принадлежность к тому или иному фенотипическому кластеру определяется особенностями клинической картины, складывающимися из различных синдромов – кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного, кардиогепаторенального и других. Следует учитывать, что большинство из них у больных с ХСН не являются строго независимыми, а имеют общий набор факторов риска и находятся в тесных патогенетических взаимосвязях, обусловленных межорганными взаимодействиями.

Исходя из этого, изучение особенностей течения ХСН в условиях коморбидной патологии, разработка диагностических алгоритмов кардиоорганных синдромов и выделение на их основе фенотипических кластеров, а также создание прогностической модели у больных с ХСН представляется нам весьма актуальной проблемой.

Цель и задачи исследования

Изучить клинико-патогенетические фенотипы полиорганной дисфункции у больных с ХСН, особенности их формирования и предикторную значимость.

1. Оценить распространенность кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов у коморбидных пациентов с ХСН с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка.

2. Изучить диагностическую значимость индекса MELD-XI как критерия

кардиогепатогенального синдрома и его ценность в оценке риске неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ.

3. Изучить основные нарушения микрогемодинамики у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункцией и роль микроциркуляторных расстройств в патогенезе формирования кардиоорганных синдромов.

4. Исследовать маркеры миокардиального стресса, воспаления и фиброза (NT-proBNP, ST2, гаптоглобин, галектин-3, гепсидин, копептин) у пациентов с ХСН с разным уровнем фракции выброса левого желудочка и их ассоциации с различными кардиоорганными синдромами и оценить их предикторную значимость.

5. На основании клинико-функциональных характеристик, особенностей биомаркерного профиля разработать концепцию кардиогепаторенального синдрома у больных с ХСН.

6. Оценить особенности клинической картины, факторы риска, особенности биомаркерного профиля, показателей внутрисердечной и микроциркуляторной гемодинамики и их влияние на прогноз больных у больных ХСН с кардиопульмональным, сердечно-печеночным, кардиоренальным и кардиогепаторенальным синдромами.

7. На основании анализа 3-летней выживаемости разработать мультимаркерную модель оценки риска развития неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов с ХСН.

8. Разработать алгоритм выделения фенотипических кластеров пациентов с ХСН на основании кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний.

Научная новизна

Впервые изучены особенности формирования полиорганной недостаточности у пациентов ХСН с различной степенью систолической дисфункции, а именно клинические и лабораторно-инструментальные факторы риска развития кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдрома.

Впервые изучены и установлены закономерности изменения уровня ряда

биохимических маркеров (NT-proBNP, ST2, гаптоглобина, галектина-3, гепсидина, копептина) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка с выявлением корреляционных связей с показателями ремоделирования миокарда.

Впервые проведена комплексная оценка влияния ряда клинико-анамнестических (перенесенный инфаркт миокарда, наличие нарушений ритма сердца) и биохимических факторов (уровни биомаркеров) на риск развития полиорганной дисфункции у больных ХСН.

Получены новые данные об особенностях функционального состояния микроциркуляторного русла у пациентов с ХСН с разными значениями фракции выброса левого желудочка, а также взаимосвязи параметров микрососудистой дисфункции и уровня биомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза.

Научно обоснована концепция эволюции клинического течения и прогрессирования ХСН как терминального этапа сердечно-сосудистого континуума.

На основании рутинных клинико-функциональных характеристик разработана шкала оценки риска неблагоприятного прогноза пациентов ХСН.

Впервые на основании анализа клинических и нейрогуморальных факторов развития кардио-респираторного, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов сформированы клинико-патогенетические фенотипы больных ХСН и разработаны алгоритмы оценки риска неблагоприятного прогноза пациентов ХСН, относящихся к различным фенотипическим кластерам.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана необходимость комплексного обследования больных с ХСН для диагностики кардиопульмонального, сердечно-печеночного, кардиоренального синдромов, включающего проведение рентгенографии органов грудной клетки, определение уровней общего билирубина и креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле СКD-EPI и индекса MELD-XI.

Продемонстрирована значимость определения индекса MELD-XI для

диагностики кардиогепаторенального синдрома и комплексной оценки функциональных резервов печени и почек у больных с ХСН, а также его динамической оценки с целью стратификации риска у больных с ХСН.

Показана важность внебольничной пневмонии, как наиболее значимого фактора неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих ХСН, независимо от выраженности систолической дисфункции, и необходимость разработки и включения в клинические рекомендации раздела по профилактике внебольничной пневмонии у пациентов с ХСН.

На основании алгоритмов машинного обучения разработана система кластеризации пациентов, основанная на оценке наличия и степени тяжести полиорганной дисфункции, сформированы 3 фенотипические кластера пациентов, различающиеся выраженностью структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы и наличием некардиальных коморбидных заболеваний, а также рисками неблагоприятного прогноза по результатам 3-летнего наблюдения.

На основе анализа анамнестических и клинико-лабораторных признаков кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний разработана модель оценки персонального риска неблагоприятного прогноза у больных с ХСН.

Методология и методы исследования

Проведено открытое, одноцентровое, наблюдательное, когортное исследование на базе клиники факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4, состоящее из двух частей (1 часть – одномоментное популяционное исследование, включавшее 369 пациентов с ХСН и 36 здоровых добровольцев; 2 часть – проспективный этап с оценкой данных 223 пациентов с ХСН). На основании комплексной оценки пациентов с ХСН с разной степенью систолической дисфункции с применением стандартных методов диагностики, анализа потенциальных биомаркеров-кандидатов и показателей микрососудистой дисфункции, осуществлялась диагностика кардиоорганных синдромов. На проспективном этапе исследования, продолжавшемся 36±3 мес., проведена оценка

предикторной значимости выявленных кардиорганов синдромов и кластеризация пациентов для выделения факторов высокого риска неблагоприятного прогноза и построения прогностической модели.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выбрано направление исследования, разработаны его методология и дизайн, составлен протокол обследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью и коморбидной патологией, включенных в исследование, проведен глубокий, всесторонний анализ и систематизация данных литературы по вопросам кардиопульмональных, кардиоренальных, сердечно-печеночных взаимодействий, современных диагностических и прогностических биомаркеров-кандидатов с использованием ресурсов PubMed и Scopus, а также непосредственно автором выполнены статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации (включая ведение и динамическое наблюдение пациентов с ХСН и полиорганной дисфункцией) до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику. Диссертационная работа написана и оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая сердечная недостаточность является полиорганной патологией, при которой патологические изменения на различных уровнях сердечно-сосудистой системы сопровождаются развитием структурных и функциональных нарушений дыхательной системы, почек, печени и их сочетаниями.

2. Развитие и прогрессирование дисфункции различных органов при ХСН не

определяется изолированно систолической дисфункцией левого желудочка, а ассоциировано с различными клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальными параметрами, такими как мужской пол, нейрогуморальный дисбаланс, стадия ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, выраженность легочной гипертензии, которые следует учитывать при стратификации персонального риска развития полиорганных нарушений у больных с ХСН.

3. При формулировке клинического диагноза ХСН, наряду со стадией целесообразно детальное описание внекардиальных проявлений ХСН с указанием их клинических вариантов и типов (внебольничной пневмонии, ассоциированной с ХСН, кардиоренального, сердечно-печеночного или кардиогепаторенального синдромов).

4. Типичным нарушением микрогемодинамики, наблюдаемого у всех больных с ХСН, независимо от степени миокардиальной дисфункции и полиорганных нарушений, является увеличение доли шунтового кровотока при снижении нутритивного компонента. Специфических для различных типов кардиоорганных синдромов нарушений кровотока в микроциркуляторном русле выявлено не было.

5. Полиорганный дисфункция при ХСН ассоциирована с увеличением тяжести клинической симптоматики и повышением смертности. Наиболее значимыми факторами индивидуального риска неблагоприятного исхода у больных с ХСН являются перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие любых форм фибрилляции предсердий, а также внебольничной пневмонии и анемии на момент госпитализации.

6. Повышение уровня NT-proBNP $>951,9$ пг/мл является не только отражением более выраженных процессов миокардиального ремоделирования, но и самостоятельными предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и полиорганными нарушениями. Дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов у больных с ХСН является концентрация sST2 более 38,2 нг/мл. Диагностическая и прогностическая значимость других исследуемых биомаркеров не была доказана.

7. Применение разработанной модели ПИФА-N (Пневмония, Инфаркт, Фибрилляция предсердий, Анемия, NT-proBNP) является простым методом оценки

индивидуального риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Наличие в данной модели таких потенциально модифицируемых переменных как внебольничная пневмония и анемия, позволяют предполагать, что профилактика и своевременное лечение указанных состояний должны оказать позитивное влияние на прогноз больных с ХСН.

8. Фенотипирование пациентов с ХСН, основанное на клинико-анамнестических данных о кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваниях и полиорганных нарушениях в рамках ХСН, с выделением ишемического (27,4%), кардиоренального (38,5%) и фенотипа тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией (34,1%), представляет собой важный персонифицированный инструмент предварительной оценки основных патофизиологических механизмов прогрессирования ХСН и оценки пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 4, 7, 11.

Степень достоверности и апробация результатов

Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования достаточной группы пациентов. Автором проделана работа по обследованию 566 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, подтвержденной лабораторно-инструментальными методами, из которых 369 вошли в исследование, и 36 здоровых добровольцев. Дизайн исследования тщательно разработан и соответствует цели и задачам диссертации. Набор пациентов проводился строго в соответствии с критериями включения и исключения в исследование. Автором применены современные методы обследования с использованием сертифицированного оборудования: всем

пациентам проводилось обследование с использованием высоко современных и технологичных методов, включая ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, определение лабораторных показателей, включающих параметры общего анализа крови, маркеров почечно-печеночной дисфункции, биохимических маркеров ХСН (N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида), а также исследование параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и определение новых маркеро-кандидатов: галектина-3, гаптоглобина, гепсидина, копептина, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) методом иммуноферментного анализа у репрезентативной части выборки.

Проспективный этап исследования продолжался 36 месяцев и включал динамическое наблюдение и оценку исходов 223 пациентов.

Результаты диссертационной работы научно обоснованы и согласуются с данными мировой литературы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием современных статистических методов. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерные базы данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Материалы диссертации были представлены в качестве 11 (6 устных и 5 постерных) докладов на Российском национальном конгрессе кардиологов (2020, 2021), Конгрессе «Сердечная недостаточность» (2020, 2023), XIV Национальном конгрессе терапевтов 2019 г, EuroPrevent 2019, 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH), XXV ежегодном Международном Конгрессе «Гепатология сегодня», Heart Failure 2020, Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: «спорные и нерешенные вопросы»» (2018, 2020), V инновационном Петербургском медицинском форуме (2022), Форуме антитромботической терапии (Fact-bridge 2022), IX Российском форуме «Организация специализированной службы для больных с сердечной недостаточностью» (2022).

Апробация научно-квалификационной работы на соискание ученой степени

доктора медицинских наук состоялась на совместном заседании кафедры факультетской терапии №2, кафедры факультетской терапии №1 и кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол №12 от 18 июня 2024 года).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, том числе научных статей, отражающих основные результаты диссертации 12 статей, из них 11 статей в журналах, включенных в международные базы: Scopus и Web of Science; 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 4 иные публикации, 30 тезисов в сборниках Российских и международных конференций, из них зарубежных – 4. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 358 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики исследуемых пациентов, методов исследования, 6-и глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и 1 приложения. Текст диссертации иллюстрирован 70 таблицами, 57 рисунками. Список литературы содержит 398 источников, из них 96 – отечественных и 302 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая сердечная недостаточность как значимая медико-социальная и экономическая проблема

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как серьезная медико-социальная и экономическая проблема, заявила о себе уже в 60х годах XX века, когда общее число пациентов с ХСН в США достигло 1,4 млн человек и 2% от общего числа госпитализаций [15, 16]. В течение следующих 30 лет доля пациентов, госпитализированных с явлениями ХСН, возросла вдвое, а абсолютное число больных достигло 4 млн человек [1]. Сохранение высоких темпов роста больных ХСН привело к тому, что в течение последних 25 лет о ХСН говорят не иначе как о неинфекционной эпидемии XXI века [17]. По оценочным данным от 26 до 64 миллионов человек во всем мире в настоящее время имеет клинические проявления ХСН [18] и число пациентов неуклонно увеличивается [17].

Согласно данным национальных и региональных реестров в развитых странах (США, страны Западной Европы) распространенность установленной ХСН оценивается в 1–4% от общей численности взрослого населения [6-10]. Однако по данным метаанализа скрининговых эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований распространенность «всех типов» сердечной недостаточности в развитых странах достигает 11,8% среди лиц в возрасте старше 65 лет [17, 21].

Согласно недавно опубликованным американским эпидемиологическим исследованиям с 2000 по 2010 год заболеваемость ХСН с поправкой на возраст и пол снизилась с 3,2 до 2,2 случаев на 1000 человеко-лет [22]. В то же время в этой когорте увеличилась доля новых случаев ХСНсФВ у более молодых пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом. И по прогнозам Американской кардиологической ассоциации к 2030 году ожидаемая распространенность ХСН в США возрастет на 46% и преодолет рубеж в 8 млн. человек в возрасте старше 18 лет [23].

По результатам исследования ЭПОХА-ХСН в нашей стране на протяжении последних 20 лет (период наблюдения с 1998 г. по 2017 г.) наблюдается тревожная тенденция в виде неуклонного увеличения числа больных ХСН. Несмотря на оптимизацию терапии, увеличение компонентности и расширение охвата пациентов базисными препаратами, среди пациентов всех ФК зафиксирован прирост популяционной частоты с 6,1 до 8,2%, при этом доля лиц с более тяжелыми III–IV ФК увеличилась с 1,8 до 3,1% [24-27].

Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, было выявлено, что причиной госпитализации в кардиологические отделения стационаров в 49% случаев является декомпенсация ХСН, при этом ХСН в качестве осложнения основного заболевания фигурирует в диагнозе у 92% пациентов кардиологических отделений [24-25]. Несмотря на то, что у 80-85% пациентов ХСН развивается на фоне сохраненной сократимости миокарда, однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26-29%, то есть в РФ от ХСН за один год умирает почти 1 млн человек [27].

Хотя Европейскими медицинскими сообществами, и Российским в том числе, ХСН принято рассматривать как возраст-ассоциированное заболевание, «болезнь пожилых людей», недавние исследования показали увеличение бремени сердечной недостаточности и у молодых пациентов [17, 18, 26]. Характерным является «омоложение» сердечной недостаточности в регионах с разным уровнем дохода [23, 28-29].

Причины такой, несомненно, грозной тенденции среди более молодого населения пока достоверно не установлены, но прослеживается ее связь с неуклонным ростом во всем мире распространенности ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как диабет 2 типа, артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий, у лиц более молодого возраста [18]. С другой стороны, это увеличение числа больных, страдающих ХСН, может отражать лучшую выживаемость пациентов с врожденными пороками сердца, увеличением числа пациентов с редкими причинами сердечной недостаточности (например, трипаносомозом, ревматическими пороками сердца, амилоидозом),

наблюдаемыми среди мигрантов из стран «третьего мира». Ни один из этих факторов еще до конца не изучен [17].

Можно утверждать, что к настоящему времени во всем мире у нескольких десятков миллионов человек диагностирована ХСН, и прогнозы по ее прогрессированию носят неутешительный характер [15, 17]. В первую очередь специалисты связывают это с увеличением распространенности факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) – артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабет; эффективностью терапии острых форм ИБС и с увеличением продолжительности жизни и старения населения в целом [15, 17, 30].

Наряду с тем, что ХСН представляет собой значимую социальную и медицинскую проблему, многочисленные исследования, проведенные в странах Европы и США, показали ее большую экономическую значимость для систем здравоохранения и государственных экономик в целом [31]. Данные по оценке экономического бремени ХСН оказались сопоставимы в различных регионах земного шара. Расчеты, основанные на анализе сведений национальных информационных систем здравоохранения Дании и Южной Кореи, показали, что наличие ХСН увеличивает медицинские затраты на пациента в 1,63-2,87 раз [32-33].

В Российской Федерации проблема экономического ущерба, связанного с ХСН была подробно изучена лишь в 2021 г., когда авторским коллективом Драпкиной О.М., Бойцова С.А. и соавторов была разработана социально-экономическая модель, учитывающая число пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью, число инвалидов и умерших, затраты на лекарственную терапию и госпитализации, социальные выплаты в связи с инвалидностью и ущерб в связи со смертью пациентов [34]. По результатам данного исследования при расчетном количестве пациентов, обращающихся за медицинской помощью в связи с ХСН, в 7,1 млн. человек, годовой экономический ущерб был оценен в 81,86 млрд руб., из которых медицинские затраты составили 18,6 млрд руб. (22,3%), прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. (57,5%) и косвенные затраты — 16,2 млрд руб. (20,2%). Особенно подчеркиваемое авторами увеличение

медицинских затрат на 56% у пациентов с ХСНнФВ по сравнению с ХСНсФВ [34] сопоставимо с результатами метаанализов в других странах [35-36].

На основании изложенных данных можно сделать вывод, что улучшение социально-экономических условий жизни и прогресс, достигнутый в лечении различных заболеваний, наблюдается как возрастании количества пожилых людей, так и увеличение продолжительности жизни населения, что ведет к глобальному постарению населения планеты и увеличению бремени сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, ХСН. В связи с этим проведение исследований по изучению механизмов развития и прогрессирования ХСН, методов ее диагностики, способов лечения и профилактики ХСН и ее осложнений приобретает особую актуальность.

Несмотря на значимый прогресс в раскрытии различных патогенетических механизмов, разработанных диагностических и лечебных алгоритмов, прогноз пациентов с ХСН остается неутешительным. Традиционно низкую выживаемость пациентов ХСН сравнивают с выживаемостью пациентов с наиболее агрессивными формами злокачественных новообразований. Так в метаанализе S. Koudstaal и соавторов (2017), включившим более 1,5 млн. пациентов с ХСН всех функциональных классов, 1, 2, 5 и 10-летняя выживаемость оценена в 87%, 73%, 57% и 35% соответственно [37].

Таким образом, данные национальных и зарубежных реестров, эпидемиологических исследований, метаанализов, а также локальных наблюдений указывают на то, что ХСН является одной из ведущих проблем современного здравоохранения, решение которой представляет собой комплексную задачу, имеющую медицинские, социальные и экономические аспекты.

1.2. Этиологические факторы и фенотипические варианты хронической сердечной недостаточности

1.2.1. Этиологические факторы хронической сердечной недостаточности

Поскольку ХСН можно рассматривать как хроническую стадию любого сердечно-сосудистого заболевания, определение конкретной причины миокардиальной дисфункции у отдельного пациента может представлять собой весьма сложную задачу [17].

Анализ данных, полученных в эпидемиологических исследованиях в разных регионах мира, свидетельствует, что этиология ХСН различается в странах с высоким и низким уровнем дохода [38].

В настоящее время наиболее распространенными этиологическими факторами ХСН в регионах с высоким уровнем дохода являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и ожирение [39]. В странах же с низким уровнем дохода, согласно системному анализу Исследования глобального бремени болезней, на первый план выходят неконтролируемая гипертоническая болезнь, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии и миокардиты [40].

К числу других возможных причин ХСН, встречающихся значительно реже, следует отнести врожденные пороки сердца, инфильтративные поражения миокарда (болезни накопления, в том числе, амилоидоз), перипортальную кардиомиопатию, поражение миокарда вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), заболевания соединительной ткани, злоупотребление психоактивными веществами, длительное употребление алкоголя, тиреотоксикоз, констриктивный перикардит [41, 42]. В последние годы в связи с увеличением числа онкологических заболеваний отмечен рост доли пациентов с лучевым поражением миокарда и лекарственно-обусловленными (антрациклиновыми) кардиомиопатиями [43].

Однако подходы к диагностике и лечению ХСН базируются преимущественно на патогенетической, а не этиологической концепции [44], в

связи с чем большую научную и практическую значимость представляет оценка вариантов течения самой ХСН, а не причин ее возникновения.

1.2.2. Фенотипические варианты хронической сердечной недостаточности

В соответствии с общемировыми тенденциями в действующих клинических рекомендациях РКО термином ХСН обозначается синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом клинических симптомов... [43, 44].

В зависимости от наличия и степени нарушения сократительной функции миокарда ХСН в течение длительно времени было принято разделять на систолическую и диастолическую [44]. В 2016 году Европейским обществом кардиологов были представлены новые клинические рекомендации, в которых наряду с ХСН с низкой (ФВ ЛЖ <40%) ФВ (ХСН_нФВ) и сохраненной (ФВ ЛЖ >50%) фракцией выброса левого желудочка (ХСН_сФВ), отдельно выделена ХСН с промежуточной (умеренно сниженной) ФВ ЛЖ (ХСН_{ун}ФВ), при которой ФВ ЛЖ находится в интервале 41-49% [41]. А с 2018 г. и в отечественных клинических рекомендациях присутствует классификация ХСН по ФВ ЛЖ с выделением указанных фенотипов [43, 45].

Разделение пациентов с ХСН, основанное на величине ФВ, имеет важное значение в связи с различными причинами и патогенетическими факторами заболевания, на понимании которых базируется разработка эффективных диагностических алгоритмов и подходов к терапии [46, 47, 48]. В то же время специалисты пришли к выводу, что ФВ, как показатель сократительной функции миокарда, может в значительной степени варьировать в зависимости от гемодинамических условий [49]. Таким образом, один и тот же пациент,

обследованный в разные периоды времени или разными врачами, может быть отнесен к разным фенотипическим группам ХСН [49].

В настоящее время под фенотипами ХСН по умолчанию понимаются группы, выделяемые лишь на основании величины ФВ ЛЖ, однако данный принцип классификации не позволяет оценить особенности патогенетических процессов, обусловленные взаимным влиянием этиологических факторов и множеством коморбидных заболеваний у отдельных пациентов. В то же время особенности клинической картины, обусловленные этими факторами могут явиться основными причинами для применения более персонализированных подходов к терапии отдельных групп пациентов [5]. Эти особенности стали причиной формирования нового диагностического подхода, а именно выделение более однородных групп – фенотипических кластеров пациентов, с целью персонализированной оценки прогноза и определения подхода к терапии [5, 10].

В недавно опубликованном С. Meijls и соавторами метаанализе 34 исследований, посвященных кластеризации пациентов с ХСН с различным уровнем ФВ ЛЖ, отмечена значительная неоднородность используемых переменных и методов их оценки [10]. Авторы также подчеркнули, что в проанализированных источниках было обнаружено 165 вариантов описанных кластеров, которые, однако, им удалось свести к девяти фенотипам: 1) молодой, с низкой коморбидной отягощенностью; 2) метаболический; 3) кардиоренальный; 4) фибрилляция предсердий; 5) пожилая женщина с ФП; 6) гипертоническая коморбидность; 7) ишемически-мужской; 8) клапанный порок; и 9) устройства [10]. Таким образом, анализ доступных литературных данных показал, что в настоящее время не сформировано общепринятое представление о кластерах больных ХСН и не разработаны универсальные клинико-лабораторные модели каждого из них.

1.3. Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с разной степенью систолической дисфункции

1.3.1. Кардиоренальная, кардиоциркуляторная и нейрогуморальная модели патогенеза хронической сердечной недостаточности

За последние 70 лет в концепции патогенеза хронической сердечной недостаточности несколько раз происходила смена доминирующей парадигмы. В разные сроки главенствовали отечная (кардиоренальная), кардиоциркуляторная, нейрогормональная и иммуновоспалительная модели. Каждая патогенетическая модель соответствовала определенному этапу в понимании патофизиологической сути ХСН и находила свое выражение в подходах к лечению больных с этой патологией.

Так, в соответствии с кардиоренальной моделью ХСН, получившей свое развитие в 40-60-е гг., главной причиной ХСН считалось формирование отечного синдрома, возникавшего вследствие в неспособности сердца адекватно прокачивать кровь через артериальное русло, что сопровождалось уменьшением почечного кровотока и приводило к снижению выделения натрия и воды, неспособности сердца перемещать кровь из периферических вен приводило к ухудшению венозного возврата крови от почек, нарушению почечной микроциркуляции и ренальной дисфункции [50, 51, 52]. Данная концепция патогенеза ХСН давала весомое обоснование лечения больных сердечными гликозидами и диуретиками – основными препаратами того времени [53].

Кардиоциркуляторная модель, предполагавшая наличие в первую очередь гемодинамических нарушений, была популярна в 1960-1980-е гг. Считалось, что снижение сократительной способности сердца приводит к стойкой констрикции периферических артерий с последующим повышением пред- и постнагрузки, дальнейшим ухудшением функции сердца с развитием его гипертрофии и

дилатации, а также уменьшением периферического кровотока в различных органах и тканях [54, 55].

Обоснование расстройств гемодинамики в качестве основного механизма развития ХСН послужило причиной широкого применения в клинической практике тех лет периферических вазодилататоров и негликозидных инотропных средств [56, 57].

До недавнего времени главенствующее место занимала нейрогормональная модель патогенеза ХСН, которая начала разрабатываться еще в 1970-1990х годах [58, 59], однако особое развитие и значение она получила в последние два десятилетия [5, 60, 61, 62, 63, 64]. Создание представлений о целой системе различных биологически активных молекул и их рецепторов, сформировало сложную модель патогенеза ХСН, и привело к открытию нейрогормональных модуляторов, способных не только благотворно влиять на гемодинамические параметры и симптомы больных с ХСН, но и снижать смертность у данной категории пациентов [65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. В качестве ключевого звена патогенеза в данной модели рассматривается длительная гиперактивация и функциональный дисбаланс различных нейрогормональных систем в условиях ХСН [6, 72, 73, 74, 75]. В первую очередь речь идет о персистирующем дисбалансе ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатико-адреналовой (САС), аргинин-вазопрессиновой (АВС) систем и системы натрийуретических пептидов (НУП) [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82].

Открытие компонентов, механизмов действия и эффектов РААС стало основополагающим в формировании представлений о возникновении и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний. А сформулированная V.Dzau и E.Braunwald в 1991 г. концепция сердечно-сосудистого континуума, описывающая качественные переходы от генетически-обусловленных и поведенческих факторов риска к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и их осложнениям вплоть до терминальной сердечной недостаточности и смертельного исхода, как непрерывную цепь взаимосвязанных

событий [83], в настоящее время не только является общепризнанной, но и стала по сути одним из «диалектических законов» кардиологии [84].

Однако и у этой стройной и изученной концепции со временем выявились недостатки и пробелы [85]. Один из них был обозначен специалистами как «недостаточная» эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), применение которых снижает риск смерти больных ХСНнФВ не более чем на 23% [86], а у больных с ФВ ЛЖ >40% оказывает незначительное влияние или совсем не влияет на показатели качества жизни, сердечно-сосудистую и общую смертность и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [87].

Эти данные являются свидетельством сложной цепи патологических процессов, лежащих в основе структурно-функциональных нарушений при ХСН, и демонстрируют необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования миокардиальной дисфункции.

1.3.2. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности

На протяжении последних двух десятилетий накапливается все больше данных о роли низкоинтенсивной системной воспалительной реакции и активации иммунных механизмов в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний [88, 89] в том числе ХСН, особенно при сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ [90, 91, 92].

В соответствии с данной теорией, дополняющей представления о нейрогуморальных механизмах генеза ХСН, особое влияние на прогрессирование ХСН оказывают провоспалительные цитокины (кардиокины) и иные биологически активные молекулы, обладающие провоспалительными и профибротическими эффектами [93, 94, 95]. Если первоначально считалось, что основной причиной ХСНсФВ является диастолическая дисфункция – то есть механическое нарушение релаксации ЛЖ, и именно она была основным объектом

исследований [95, 96, 97], то последующими исследованиями было установлено, что важную роль в патогенезе ХСНсФВ и ХСНунФВ играют и другие механизмы, среди которых эндотелиальная дисфункция, аномальное левожелудочково-артериальное сопряжение, хронотропная несостоятельность, оксидативный стресс, легочная гипертензия и низкоинтенсивное «метаболическое» воспаление – metabolic inflammation [8, 9, 98, 99, 100, 101, 102].

Термин «ремоделирование», обозначающий структурно-функциональную перестройку органов, в случае с ХСН – сердца и сосудов, под влиянием различных этиологических факторов, прочно укоренился в медицине еще с 1980-х гг. [103, 104]. К настоящему времени хорошо известно, что в основе ремоделирования левого желудочка лежат процессы гипертрофии миокарда, дилатации его полостей и изменение их геометрии с нарушением процессов сокращения и расслабления миокарда [105]. Эти изменения разной степени выраженности присутствуют на всех стадиях прогрессирования ХСН [105, 106]. В последующем механистическая концепция ремоделирования усложнилась, и изменения, происходящие в миокарде, стали рассматриваться на локальном уровне с изучением клеточных и молекулярных взаимодействий [107, 108, 109, 110], что даже привело к возникновению термина «метаболическое ремоделирование» [111].

На экспериментальных животных моделях, а позднее и в клинических наблюдениях, было показано, что ремоделированию подвергаются также и сосуды, в которых развивается гипертрофия гладких мышц, гиперплазия эндотелия с нарушением реакции на релаксирующие стимулы, стойкая вазоконстрикция, гиалиноз [112, 113, 114], что ведет к нарушению транскапиллярного обмена и прогрессированию гипоксии внутренних органов [115, 116]. Таким образом, именно микроциркуляторная дисфункция может рассматриваться как непосредственный механизм реализации полиорганной недостаточности у больных ХСН.

1.3.3. Биомаркеры хронической сердечной недостаточности

Актуальным трендом современной медицины является стратегия биомаркерной персонализированной диагностики различных заболеваний [117], в том числе сердечно-сосудистых, а среди них и ХСН [63].

Биомаркер — «это объективно измеренная или оцененная иным способом характеристика (индикатор) нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответа на вмешательство» [117, 118]. Целесообразность применения биомаркеров в повседневной практике обосновывается экспертами большей простотой и меньшими экономическим затратами по сравнению с прямым измерением конечной клинической точки [118].

В зависимости из целей использования биомаркеры подразделяются на несколько типов. Диагностические биомаркеры используются для ранней и точной диагностики заболеваний или выявления факторов риска; прогностические маркеры предсказывают течение заболевания; предиктивные – определяют ответ на терапию и/или токсичность лекарственных препаратов; биомаркеры восприимчивости/риска указывают на потенциальный эффект от применения тех или иных видов лечения [12, 13, 119]. Наиболее часто в повседневной кардиологической практике используются диагностические и прогностические биомаркеры.

Классификация биомаркеров, предложенная E. Braunwald на основе их основных патофизиологических эффектов в 2008 г. [63], была значительно расширена и дополнена результатами большого числа исследований на животных моделях и клиническими наблюдениями. В настоящее время в качестве биомаркеров описано более 70 различных молекул, без учета геномных маркеров [13] (Таблица 1).

Таблица 1 – Маркеры ХСН (адаптировано из 63, 13)

Маркеры нейрогормональной активации	Натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP, ANP)*
	Вазопрессин/ копептин
	Норадреналин
	Хромогранин А и В
	Ренин - Ангиотензин II - Альдостерон
	Адреномедуллин
	Неприлизин
	Эндотелин
	Урокортин, нейрегулин
Маркеры повреждения миокарда	Высокочувствительный тропонин
	МВ-КФК
	Легкая цепь миозина 1
	Сердечный белок, связывающий жирные кислоты
Маркеры ремоделирования сердца	sST2 (растворимый рецептор интерлейкин-подобного белка, кодируемого геном 2)
	Галектин-3
	Фактор дифференциации роста 15 (GDF15)
	Матриксные металлопротеиназы (типы 2, 3, 4, 8, 9)
	Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
	Пропептиды коллагена (P1NP, ICTP)
Маркеры воспаления	СРБ
	ФНО- α и его растворимые рецепторы 1 и 2
	Интерлейкины (1, 2, 6, 8, 10, 18)
	Антагонист рецептора интерлейкина-1
	Гаптоглобин
	Раковый антиген 125 (CA-125)
	Прокальцитонин

Продолжение Таблицы 1

	Остеопротегерин
	Хрящевой гликопротеин-40
	Сериновая протеаза PR3
	Растворимый эндоглин
	Пентраксин-3
	Гепсидин
	Кальпротектин и неоптерин
Маркеры оксидативного стресса	Лактатдегидрогеназа
	Миелопероксидаза, супероксиддисмутаза
	Биопиррины мочи
	Изопростаны мочи и сыворотки
	8-гидрокси-2'-деоксигуанозин мочи и сыворотки
	Квесцин 6 (Quiescin Q6)
	Малоновый диальдегид
Маркеры коморбидных заболеваний и состояний	
Почечного повреждения	Креатинин/ СКФ
	Альбуминурия
	Цистатин С
	Липокалин-2 (NGAL)
	Молекула повреждения почек 1 (KIM-1)
	Фактор роста фибробластов 23 (фосфатонин, FGF23)
	β 2-микроглобулин, β -следовой протеин
Печеночной дисфункции	Трансаминазы (АЛТ и АСТ)
	Билирубин
	Гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП)
	Микро-РНК

Продолжение таблицы 1

Гематологических изменений	Гемоглобин
	Ширина распределения эритроцитов (RDW)
	Железодефицит (сывороточное железо, ферритин, % насыщения трансферрина)
Метаболических и эндокринных нарушений	Дисфункция щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4)
	Кортизол
	Адипонектины (лептин, резистин, орексин, инсулиноподобный фактор роста)
Примечание: *относится также к маркерам миокардиального стресса	

Для определения значения биомаркера необходимо понимание патофизиологической взаимосвязи между биологически активной молекулой и соответствующей клинической конечной точкой. В идеале биомаркеры должны характеризоваться высокой специфичностью и чувствительностью, а также хорошей воспроизводимостью результатов, но при этом быстро и надежно изменяться в ответ на изменения состояния или на фоне терапии [117].

Современная тенденция использования биомаркеров нашла свое отражение и в действующих клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, в которых для определения вероятности ХСН применяется оценка плазменного уровня BNP или NT-proBNP [41, 44]. Однако для лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических механизмов при ХСН необходима оценка дополнительных маркеров, отражающих иные патофизиологические пути, в том числе, маркеры активации нейрогуморальных систем, иммунного воспаления, ремоделирования и фиброза [116, 118, 119] (Рисунок 1).

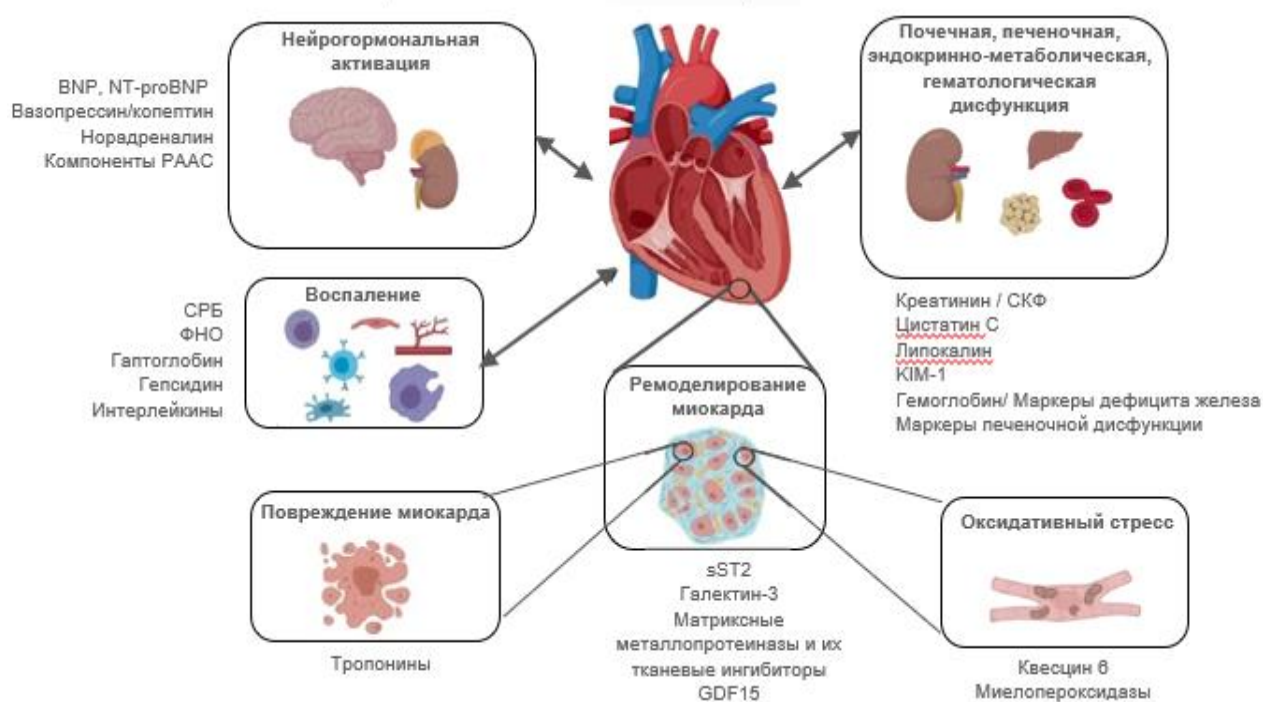


Рисунок 1 – Роль различных биомаркеров в патогенезе ХСН (адаптировано из [119])

На настоящий момент приходится констатировать отсутствие в клинической практике универсального биомаркера, который мог бы характеризовать активацию всех звеньев синдрома ХСН и обеспечить дополнительную информацию по отношению к натрийуретическим пептидам [120, 121, 122, 123, 124, 125]. Поскольку применение биомаркеров представляется многообещающим, в том числе в позиции оценки прогноза, а поиски «идеального» кардиомаркера до настоящего времени не увенчались успехом, представляется актуальной мультимаркерная стратегия диагностики ХСН и оценки прогноза [120, 121, 126].

Очевидно, что необходимость определения нескольких биологически активных молекул объясняется большим разнообразием биохимических процессов, обуславливающих различные патофизиологические механизмы ХСН. При этом мультимаркерный подход позволяет более точно определить наиболее значимые особенности течения заболевания у конкретных пациентов [120, 124]. А персонализированный подход к оценке индивидуального риска с использованием прогностических панелей открывает перспективы к выявлению наиболее уязвимых

пациентов, в отношении которых наиболее оправдана тактика более пристального мониторинга [121].

Во всем мире продолжается изучение патогенетической, диагностической и прогностической значимости нескольких сотен разнообразных биологически активных молекул с целью признания их биомаркерами ХСН, или доказательства принадлежности их к случайным эпифеноменам, ассоциированным с возникновением и прогрессированием ХСН [12, 13, 126].

1.3.3.1. Натрийуретические пептиды

Роль мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) в патогенезе ХСН хорошо известна [12, 13, 63, 64, 122, 127]. Первые данные о структурно-функциональных характеристиках натрийуретических пептидов (НУП) – веществах белковой природы, секретируемых тканями предсердий и обладающих диуретическим эффектом, были получены в 1960-1980х гг. [128, 129]. Уже в середине 1980-х гг. впервые описано увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида у пациентов с клиническими проявлениями ХСН [130], а работами 1990-х гг. доказано, что увеличение уровня НУП происходит уже на стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ [131]. Проведенные за последние 20 лет исследования стали научной базой для использования этих биомаркеров в качестве инструмента диагностики и стратификации риска при ХСН [66, 132, 133, 134], определение уровня BNP и NT-proBNP рассматривается как метод скрининга населения с целью доклинической диагностики ХСН и определения показаний к ранней ее терапии [135].

К настоящему времени во всем кардиологическом сообществе сложилось твердое убеждение о НУП как о кардиопротективных гормонах, высвобождаемых кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом, на основании чего BNP и NT-proBNP рассматриваются в качестве маркеров миокардиального стресса [63, 116, 135]. Благодаря результатам огромного количества исследований,

проведенных по всему миру, за относительно небольшой промежуток времени НУП перешли из категории «новых» диагностических маркеров в категорию обязательных методов исследования [41, 44, 67]. Так в настоящее время определение уровня BNP или NT-proBNP не только относится с строгим критериям включения больных в клинические исследования, посвященные изучению различных аспектов ХСН [136], но и внесено в клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью во всех странах мира [41, 44].

Однако хотя определение уровня этих биомаркеров в сыворотке крови в настоящее время является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН [39, 42], их применение не может отражать всю сложность механизмов прогрессирования ХСН, в том числе характеризовать наличие и степень выраженности полиорганной дисфункции.

Также остается малоизученным вопрос прогностической значимости повышения NT-proBNP, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [135, 137]. Исследования по изучению предикторной значимости снижения уровня NT-proBNP на фоне стандартной терапии ХСН, а также поиск эффективной таргетной терапии, направленной на снижение уровня этого биомаркера, продолжаются и в настоящее время [138].

Помимо этого, данные многочисленных отечественных и зарубежных наблюдений свидетельствуют о значительной вариабельности физиологических границ уровня NT-proBNP, зависящей от пола, возраста, индекса массы тела, суточных циркадных ритмов [137, 139]. Описано большое количество «кардиальных» и «некардиальных» причин повышения уровня НУП, среди которых следует отметить такие частые коморбидные ХСН состояния как фибрилляция предсердий, легочная гипертензия, хроническая болезнь почек (ХБП), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), обструктивное апноэ, инфекционные заболевания, к которым в последнее время добавился и COVID-19, и др. [120, 140, 141].

1.3.3.2. Маркеры метаболического воспаления

В настоящее время низкоинтенсивному системному («метаболическому») воспалению – метавоспалению, отводится настолько важная роль в патогенезе миокардиального и сосудистого ремоделирования у пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ [142, 143], что именно оно рассматривается как основной механизм, лежащий в основе тонких взаимосвязей между прочими звеньями патогенеза ХСН [85, 98]

В качестве возможных медиаторов метаболического воспалительного процесса уже описаны С-реактивный белок (СРБ), фактор дифференциации роста-15 (GDF-15), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), также известный как IL1RL1 – (interleukin 1 receptor-like 1) [144, 145]. В популяционных исследованиях отмечена также положительная корреляция между уровнями ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ и тяжестью ХСН, выражаемой величиной функционального класса (ФК) ХСН, а также показателями смертности [143, 146, 147].

Распространенность воспаления, диагностируемого у больных с сердечной недостаточностью, весьма высока. Повышение уровня СРБ фиксировалось у 57% пациентов, включенных в исследование RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) [148]. В исследовании TIME-CHF (Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure) у пациентов со стабильной ХСН медиана высокочувствительного СРБ превышала референсные значения и составляла 6,6 мг/л при ХСНнФВ и 8,5 мг/л при ХСНсФВ [149]. У больных с ОДСН степень активации системного воспаления, как правило, еще более выражена [150, 151].

Хотя воспаление вносит весомый вклад в патогенез и прогрессирование всех фенотипических вариантов ХСН, большинство исследователей склоняются к мысли, что у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ имеется более значимая ассоциация воспалительных маркеров с тяжестью течения исходами заболевания, в то время как у больных ХСНнФВ большая диагностическая и прогностическая роль

принадлежит биомаркерам сердечного растяжения и миокардиального стресса [91, 152, 153, 154].

Более напряженный провоспалительный статус у больных с сохраненной и умеренно сниженной систолической функцией трактуется специалистами, в том числе, как эффект большего бремени сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, патология желудочно-кишечного тракта и хроническая болезнь почек [98, 103]. Поэтому именно у пациентов ХСН с ФВ >40% ожидаемым является увеличение плазменных концентраций провоспалительных и профибротических маркеров – ST2, галектина-3, гаптоглобина, гепсидина и ряда других [116, 120, 121].

К настоящему времени известно, что воспаление способствует возникновению и прогрессированию ХСН посредством различных механизмов [85, 91, 103, 155], основными эффекторами которых являются провоспалительные цитокины, компоненты врожденного и гуморального иммунного ответа и другие медиаторы воспаления [85, 103, 156]. Если роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН относительно хорошо известна, и заключается в поддержании персистирующего воспаления в миокарде и сосудистой стенке, закономерно приводя к активации процессов миокардиального и сосудистого ремоделирования и фиброза [157], то оценка патофизиологической роли большого числа биологически активных молекул, чьи повышенные концентрации определяются у пациентов различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, еще требует изучения.

В последние годы внимание исследователей сфокусировано на изучении диагностической и прогностической роли таких дополнительных маркеров, как ST2, галектин-3, гаптоглобин и гепсидин [121, 128]. Каждый из этих новых маркеров в рамках своей биохимической активности служит отражением различных патофизиологических процессы в развитии и прогрессировании ХСН: повреждение миокарда, воспаление, апоптоз, фиброз.

Считается, что указанные биологически активные молекулы, имеют диагностический и прогностический потенциал за пределами, установленными для натрийуретических пептидов [121], что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных маркеров-кандидатов оценки прогноза как исходов заболевания, так и развития органной дисфункции у больных ХСН разных фенотипических групп.

Однако, несмотря на большое количество фундаментальных доклинических и клинических исследований, направленных на изучение вклада различных медиаторов системного воспаления в патогенез ХСН, без организации крупного рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности противовоспалительной терапии у пациентов с ХСН, невозможно окончательно ответить на вопрос, являются ли конкретные биомаркеры воспаления отражением их участия в патогенезе ХСН или их повышения является не более чем эпифеноменом.

1.3.3.3. Мультимаркерные модели патогенеза хронической сердечной недостаточности

Хотя НУП и являются «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН в качестве ранних маркеров миокардиального стресса и дисфункции миокарда [41, 67, 119, 122, 127, 132, 135-138], их применение не может отражать все пути развития и прогрессирования ХСН [122]. Гипотеза о том, что применение в анализе 2 или более биомаркеров из различных патогенетических классов позволяет получить дополнительную прогностическую информацию, представляется рациональной и надежной современной стратегией стратификации риска у пациентов с ССЗ, требующих более пристального внимания [127, 158].

Результаты целого ряда исследований продемонстрировали, что многомаркерный подход с использованием различных наборов биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза ХСН, увеличивает прогностическую эффективность моделей, включающих отдельные маркеры [159, 160].

Первые исследования прогностической роли комбинаций биомаркеров в когортах пациентов наиболее высокого риска – с острым ИМ и ОДСН, были проведены более 15 лет назад [161, 162]. В последующем мультимаркерные модели оценки прогноза у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ХСН, получали все более широкое распространение [157, 158, 159, 160]. По мере расширения представлений о патогенетической роли различных медиаторов, претендующих на роль прогностических биомаркеров, в исследования включалось все большее количество биологически активных молекул. [127, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164]. Согласно Научному заявлению Американской кардиологической ассоциации, комбинация биомаркеров может быть более информативной в оценке риска неблагоприятных исходов, чем отдельные биомаркеры [155].

В большинстве мультимаркерных моделей новые биологически активные молекулы добавляются к ранее известным факторам риска, клиническим и лабораторным [165]. Количество изучаемых биомаркеров, как правило, не превышает 2-3, однако в проспективном нидерландском исследовании Bio-SHIFT, результаты которого были опубликованы в 2022 г., проведена динамическая оценка 92 биомаркеров, в том числе, протеомных [126]. Однако вопрос о том, какая комбинация биомаркеров обладает наибольшей прогностической эффективностью, остается открытым и требует дальнейшего изучения [155].

Несмотря на открытие все новых молекул, претендующих на ведущие роли в ключевых патофизиологических доменах ХСН, можно сказать, что к настоящему времени сформировался определенный реестр наиболее часто включаемых в исследования биомаркеров, чья патогенетическая роль была доказана ранее. Как правило, в мультимаркерные модели наряду с NT-proBNP – маркером миокардиального стресса и общепризнанным диагностическим маркером ХСН, входят маркеры воспаления и фиброза, такие как ST2, галектин-3 и некоторые другие. Галектин-3 и sST2 являются двумя наиболее многообещающими кандидатами с наибольшим количеством доказательств их патогенетической

значимости, имеющие при этом особенности своей предикторной значимости [13, 120, 121, 122, 144, 145].

В одном из ранних исследований по оценке прогностической значимости мультимаркерных моделей, в котором принял участие 1141 амбулаторный пациент с ХСН, В. Ку и соавт. (2012). доказали значение sST2 как достоверного маркера риска при ХСН, улучшающего эффективность клинической шкалы риска в комбинации с NT-proBNP [166]. В работе А. Bayes-Genis и соавт. результаты наблюдения за 1015 пациентами с ХСНнФВ преимущественно ишемической этиологии показали, что прогностическая роль ST2 различна в разных диапазонах увеличения концентраций NT-proBNP. Так повышение уровня sST2 приводило к увеличению риска смерти в 1,22 раза (RR=1,22 (95% ДИ 1,08-1,37; p=0,001)) в верхнем терциле NT-proBNP и в 2,02 раза (RR=2,02 (95% ДИ 1,61-2,52; p=0,001) в нижнем терциле NT-proBNP [167].

На основании анализа прогностической значимости модели, включавшей NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т и ST2 и 11 клинико-лабораторных факторов риска (возраст, пол, ишемическая этиология ХСН, ФВ ЛЖ, ФК NYHA, сахарный диабет, СКФ, уровень натрия, уровень гемоглобина, лечение бета-блокаторами и ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина J. Lupon и соавт. (2014) сделали выводы о высокой патогенетической значимости ST2 у больных с ХСН. AUC для этой модели составила 0,76, что стало основой для разработки веб-калькулятора (www.BCNBioHFcalculator.cat), позволяющего в интерактивном режиме рассчитывать предполагаемую индивидуальную вероятность смерти [168]. Кроме того, sST2 оказался единственным биомаркером (среди исследованных NT-proBNP, высокочувствительного тропонина Т и галектина-3), ассоциированным с обратимым ремоделированием миокарда, которое диагностировалось на основании увеличения ФВ ЛЖ $\geq 15\%$ или увеличения ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ в сочетании с уменьшением индекса КСР ЛЖ $\geq 20\%$ или КСО ЛЖ $\geq 40\%$ в течение 12 месяцев [169]. По мнению авторов, наиболее вероятными механизмами обратимого ремоделирования является снижение активности воспалительных, митогенных, а также про-фиброзных стимулов,

ассоциированных с более низкими уровнями ST2, что может положить начало разработке новых терапевтических стратегий [166-169].

Другим биомаркером, изученном в ряде исследований, стал галектин-3. Для уточнения гипотезы о дополнительной прогностической ценности галектина-3 его определение было включено в мультимаркерные модели оценки прогноза ХСН и стратификации риска [170]. По результатам исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training) в группе 900 амбулаторных пациентов с ХСН коэффициент риска госпитализации у больных с высокими уровнями NT-proBNP и галектина-3 в течение 4 лет наблюдения составил 2,19 по сравнению с пациентами с низкими уровнями обоих маркеров ($p < 0,0001$). Кроме того, наблюдалась умеренная корреляция уровней галектина-3 и NT-proBNP, что дало повод предполагать наличие общих факторов для повышения указанных маркеров [171]. Однако по результатам многофакторного регрессионного анализа (с включением в модель NT-proBNP) данных за самостоятельное влияние галектина-3 на прогноз получено не было [168]. Аналогичные данные были получены в отечественной работе Протасова Н.В. и соавт., в которой по данным ROC-анализа и однофакторного анализа в моделях пропорционального риска Кокса галектин-3 и NGAL не проявили себя в качестве предикторов неблагоприятного прогноза, в отличие от NT-proBNP, копептина, высокочувствительного тропонина Т и sST2 [157].

Таким образом, складывается впечатление, что мультимаркерные стратегии диагностики представляются более эффективны в предсказании клинических исходов, чем серийные измерения одного биомаркера [172, 173].

Также рядом исследователей высказывается мнение, что эффекты разнообразных биологически активных молекул, выполняющих функции биомаркеров, направлены на поддержание гомеостаза у больных с ХСН. И именно они представляют собой компоненты глобальной эндогенной системы репарации, оказывающие влияние на формирование патогенетических и клинических фенотипов ХСН и прогноз больных [174]. В связи с чем мультимаркерные модели течения ХСН в различных фенотипических группах представляют собой

перспективное направление современной кардиологии и требуют дальнейшего изучения.

1.4. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Несмотря на то, что ключевая роль в патогенезе ХСН традиционно отводится нарушению систолической и/или диастолической дисфункции и нарушениям внутрисердечной гемодинамики, хорошо известно, что тяжесть клинической картины, эффективность проводимой терапии и прогноз заболевания далеко не всегда определяются величиной ФВ ЛЖ или степенью типом диастолической дисфункции, что, в том числе, стало определяющим в выделении ХСНсФВ [44].

За последние десятилетия изучение ферментативных, гистологических и нейрогуморальных изменений, наблюдаемых при ХСН, показало, что нарушения гемодинамики не всегда коррелируют с симптомами заболевания, что получило название «гемодинамического парадокса» [175]. Доказано, что сердечный выброс является фактором, определяющим состояние гемодинамики лишь на начальных стадиях ХСН, в то время как при прогрессировании явлений недостаточности кровообращения уменьшается роль нарушений центральной гемодинамики и увеличивается значимость нарушений периферического кровообращения и микроциркуляторной дисфункции [175]. В связи с чем фокус внимания клиницистов и исследователей обратился на нарушения периферической гемодинамики в условиях ХСН.

Согласно теории сердечно-сосудистого континуума, описывающей непрерывность процесса развития болезней от факторов риска (ФР) до гибели пациента, именно «поражение сосудов» является одним из компонентов ремоделирования сердечно-сосудистой системы и связующим звеном между нарушением внутрисердечной гемодинамики и органными нарушениями [176].

По ранее существовавшим представлениям, развитие и прогрессирование ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения преимущественно за счет ремоделирования артерий мышечно-эластического типа со снижением сосудистого дилатационного резерва и повышением периферического сосудистого сопротивления. Эта концепция рассматривает сосудистую стенку как орган-мишень, поражение которого существенно влияет на прогноз заболевания [177].

Ключевым моментом, отраженным в определении ХСН, является наличие у пациентов признаков неадекватной перфузии органов и тканей организма, подразумевает развитие у пациентов нарушений кровоснабжения в сосудах разного калибра, в том числе прекапиллярах, капиллярах и венулах, формирующих микроциркуляторное сосудистое русло [44, 177, 178]. Синдром малого выброса, рефлекторная системная вазоконстрикция и формирующееся увеличение постнагрузки приводят преимущественно к уменьшению притока крови к органам и тканям, в то время как нарушенный венозный возврат и повышенная преднагрузка сопровождаются замедлением капиллярного кровотока, повышением гидростатического капиллярного давления и пропотеванием плазмы в межклеточное пространство, приводя к формированию отечного синдрома [178].

На протяжении ряда лет высказываются предположения, что структурные и функциональные нарушения микроциркуляторного русла являются одним из универсальных механизмов развития большинства ССЗ и полиорганной дисфункции у больных ХСН [179]. При патологии миокарда любой этиологии, сопровождающейся систолической или диастолической дисфункцией, включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на сохранение перфузионного давления в микроциркуляторном русле [179]. При длительном течении различных сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, предшествующих развитию ХСН, под воздействием повреждающих факторов (артериальной гипертензии, повышенного уровня нейрого르몬ов, провоспалительных и профибротических медиаторов и пр.) возникает закономерная декомпенсация регулирующих

механизмов с формированием аномальных реакций в виде вазоконстрикции и пролиферации в ответ на внешние стимулы [179].

Таким образом, на этапе возникновения ХСН уже оказываются сформированными морфо-функциональные нарушения микроциркуляторного русла. Основными органическими расстройствами являются морфологическая rareфикация микроциркуляторного русла, склерозирование стенок микрососудов, в частности гемокапилляров, и гиперплазия эндотелия, а функциональными – нарушение тонуса гладких мышц артериол, пре- и посткапиллярных сфинктеров, сопровождающееся расстройствами проницаемости ремоделированных микрососудов, – функциональной rareфикацией [180, 181].

Обозначенная еще В.Х. Василенко в середине прошлого века важность патологии периферической гемодинамики как ключевого механизма нарушения доставки к органам и тканям количества крови, необходимого их для нормального функционирования [52], получила свое развитие в теории «периферического сердца» профессора В.М. Яновского и его последователей [177, 181]. Благодаря фундаментальным исследованиям и клиническим наблюдениям последних лет представления о нарушениях периферического кровообращения давно перестали описываться наивным термином «водное набухание», а рассматриваются как сложный комплекс эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и ремоделирования сосудов артериального, капиллярного и венозного русла [98, 99, 182, 183].

При этом оценка состояния микроциркуляции у пациентов с ХСН и сегодня является предметом практического и научного интереса, так как именно нарушения микроциркуляции являются непосредственным механизмом развития полиорганной недостаточности у пациентов с длительно существующей систолической и диастолической миокардиальной дисфункцией.

В связи с тем, что диагностика микроциркуляторных нарушений внутренних органов у пациентов с ХСН *in vivo* невозможна, представляется интересной гипотеза о том, что микроциркуляторное русло кожи может служить адекватной моделью, отражающей системные нарушения микрогемодинамики [180, 185].

Проверка данной гипотезы, а именно поиск взаимосвязей показателей кожной микроциркуляции и морфо-функциональных характеристик органных нарушений у пациентов с ХСН, требует проведения дополнительных исследований. До конца не изучена роль различных биологически активных молекул, выступающих в роли медиаторов процессов ремоделирования миокарда и крупных сосудов эластично-мышечного типа (NT-proBNP, галектин-3, sST2 и др.), в патогенезе микроциркуляторных расстройств у больных, страдающих ХСН, а также неизвестна прогностическая роль микроциркуляторных расстройств у больных ХСН.

1.5. Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности.

Механизмы развития, этапы прогрессирования, методы диагностики

1.5.1. Коморбидность. Виды коморбидности у больных хронической сердечной недостаточностью

Полиорганная дисфункция у пациентов, страдающих ХСН, может иметь разнообразное происхождение. При ХСН, традиционно рассматриваемой как болезнь людей пожилого возраста, параллельно со старением населения наблюдается увеличение числа сопутствующей патологии [3]. В последние годы наметилась крайне негативная тенденция к уменьшению возраста дебюта ХСН за счет более раннего появления в популяции ее ФР – АГ, ожирения, ФП, что наряду с «омоложением» коморбидных заболеваний, усугубляющих клиническую картину ХСН, привело к сложностям в диагностике ХСН, проблемам в ведении коморбидных пациентов и, как следствие, неблагоприятным исходам заболевания [2, 4, 16, 17, 18].

Увеличение количества независимых заболеваний различных органов у одного пациента закономерно может привести к появлению у него клинических и лабораторных признаков полиорганной дисфункции [186].

Другим механизмом развития нарушений внутренних органов у больных ХСН служат глобальные процессы нарушения кровообращения в различных органах, возникающие за счет гемодинамических нарушений в микроциркуляторном русле, опосредованными целым рядом гуморальных факторов. Таким образом, развивающаяся дисфункция внутренних органов может рассматриваться как вторичная по отношению к ХСН [18].

Для описания наличия у одного пациента нескольких соматических заболеваний американским эпидемиологом Feinstein A. был предложен термин коморбидность [187], под которым в настоящее время понимают сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [188]. Развитие коморбидной патологии может быть обусловлено как анатомической близостью пораженных болезнью органов, так и единым патогенетическим механизмом нескольких болезней, в том числе, когда одна болезнь развивается как осложнение другой [188].

До настоящего времени отсутствует общепринятый подход к классификации коморбидных заболеваний. Предложенное более 30 лет назад выделение транссиндромальной коморбидности (сосуществование у одного пациента нескольких синдромов, патогенетически взаимосвязанных между собой) и транснозологической коморбидности (сосуществование у одного пациента двух и/или более заболеваний, не связанных между собой патогенетически), весьма условно, однако позволяет сформировать представление, что причиной нескольких коморбидных заболеваний может быть общий патогенетический процесс [188].

С позиции обозначения патогенетических взаимосвязей между несколькими коморбидными заболеваниями наиболее оправдана классификация, в основу которой положен принцип иерархии [189]. Выделяемые в иерархической классификации формы коморбидности, предложенные европейскими авторами, соответствуют принятым в нашей стране принципам формулировки клинического

диагноза с выделением основного, фонового, сочетанного, конкурирующего и сопутствующих заболеваний и осложнений.

В настоящее время принято выделять следующие виды коморбидности (по [188]):

- Причинная коморбидность, которая вызвана параллельным поражением различных органов и систем, обусловленных единым этиологическим фактором (может соответствовать основному и фоновому заболеваниям или основному и сочетанному заболеваниям в отечественной структуре формулировки диагноза);

- Осложненная коморбидность, которая является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней (соответствует основному заболеванию и его осложнениям);

- Ятрогенная коморбидность, развивающаяся как результат нежелательных побочных эффектов медикаментозной терапии (соответствует основному заболеванию и ятрогенным осложнениям);

- Неуточненная коморбидность, которая теоретически предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, но эта взаимосвязь еще достоверно не доказана и требует проведения исследований, подтверждающих данную гипотезу;

- «Случайная» коморбидность, при которой отсутствуют очевидные патогенетические взаимосвязи между заболеваниями (соответствует основному или сопутствующим заболеваниям).

Такая классификация также имеет ряд ограничений, в частности относительно ХСН, которая сама по себе является осложнением различных сердечно-сосудистых заболеваний и может рассматриваться как осложненная коморбидность для большого круга сердечно-сосудистых заболеваний. Однако прогрессирующее течение ХСН, путем дисбаланса нейрогуморальных систем и усугубления микрососудистой дисфункции приводит к полиорганной дисфункции с развитием кардиопульмонального, кардиоренального и/или сердечно-печеночного синдромов.

Очевидно, что наличие коморбидности связано с увеличением тяжести симптомов сердечной недостаточности и соответствует ухудшению качества жизни, а также может создавать препятствия для адекватной терапии ХСН, ухудшая ее прогноз [190, 191, 192].

Следует учитывать, что большинство имеющихся у пациентов с ХСН коморбидных состояний не являются независимыми, а имеют общий набор факторов риска, играют патогенетическую роль в становлении и прогрессировании ХСН или функционируют как поддерживающий фактор [16]. По данным Congrad N. и соавторов, число пациентов с тремя и более хроническими сопутствующими заболеваниями за период 2002-2014 гг. увеличилось с 68% до 87% (Рисунок 2).

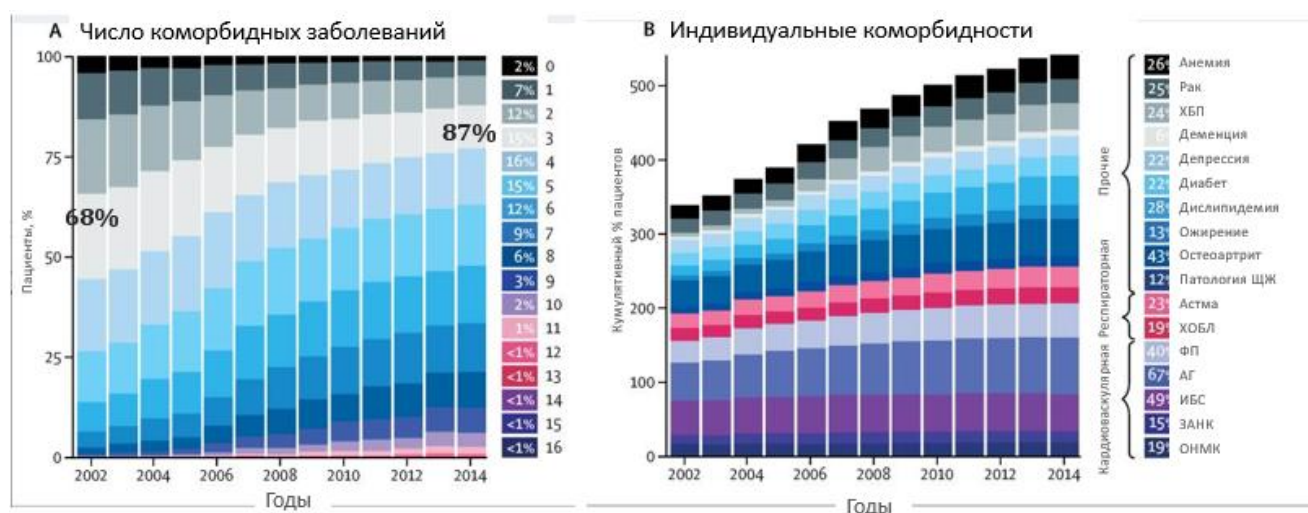


Рисунок 2 – Временные тренды сопутствующих заболеваний среди пациентов с диагнозом ХСН в 2002-2014 гг. (Адаптировано из [15])

В качестве наиболее частых коморбидных заболеваний и состояний у больных с ХСН выступают сахарный диабет, анемия, ХОБЛ, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП) [15, 20, 190, 193]. Таким образом, у больных с ХСН может отмечаться развитие всех иерархических форм коморбидности, однако наибольшее внимание исследователей привлекают ее причинные, осложненные и неуточненные формы.

Понятия коморбидности или мультиморбидности тесно взаимосвязаны с представлениями о полиорганной дисфункции в рамках ХСН.

1.5.2. Межорганные взаимодействия у больных хронической сердечной недостаточностью

Интерес к межорганным взаимодействиям у больных ХСН не нов. Впервые понятие «пассивной почечной недостаточности» из-за сердечной дисфункции использовал французский патолог Frédéric Justin Collet (1870–1966) в монографии «Частная патология внутренних органов», в 1903 г., им же введен термин «rein cardiaque» – сердечная почка [196].

В 1911 другим известным американским морфологом Mallory FB. Опубликована работа «Chronic Passive Congestion of the Liver», где он на иллюстративном материале описал морфологические изменения в печени у больных с ХСН [197].

В последующем представления о вовлечении печени и почек в патогенез ХСН получили дальнейшее развитие и широко укоренилось во всем медицинском сообществе. Большая важность полиорганной дисфункции при ХСН была отмечена представителями и Российской медицинской школы. Так с 1935 года в нашей стране повсеместно использовалась и широко применяется до настоящего времени классификация ХСН Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, для III (дистрофической) стадии которой считается характерным развитие структурно-функциональных нарушений внутренних органов, в том числе, печени и почек [52]. Однако следует понимать, что субклинические морфо-функциональные нарушения различных внутренних органов, обусловленные гипоперфузией, вследствие синдрома малого выброса, застойными явлениями и влиянием нейрогуморальных факторов, начинают формироваться на более ранних стадиях ХСН, что требует своевременной диагностики данных доклинических процессов с целью их коррекции и профилактики прогрессирования.

Изучение животных моделей и клинико-лабораторный мониторинг за пациентами привел к формированию представлений о взаимосвязях миокардиальной дисфункции и состояния различных внутренних органов, возникающих при ХСН [170]. В частности, сложные взаимоотношения ХСН и ХБП

в настоящее время обозначаются как кардиоренальный континуум и кардиоренальный синдром. Развитие и прогрессирование печеночной дисфункции с развитием типичных печеночных синдромов (холестатического, цитолитического, печеночно-клеточной недостаточности) явилось основой формирования концепции сердечно-печеночного континуума и сердечно-печеночного синдрома. А повышение преднагрузки, застойные явления в легких и легочная гипертензия, предшествующие формированию правожелудочковой сердечной недостаточности стали рассматриваться в рамках кардиопульмонального синдрома [198]. В последние годы активно изучаются кардиоинтестинальные и кардиопеченочные взаимодействия [192].

1.5.2.1. Кардиопульмональный синдром

Легочная гипертензия (ЛГ) – повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт.ст., является феноменом, широко распространенным среди пациентов с ХСН [199]. Исследованиями C.S. Lam и соавт. и W.L. Miller и соавт. показано, что распространенность ЛГ в популяции пациентов ХСНсФВ достигает 83%, ХСНнФВ – 75% [199, 200, 201].

Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов, отнесенная экспертами к группе II по Клинической классификации легочной гипертензии (Венеция, 2003г.), выявляется у 80% всех пациентов ЛГ [201]. У пациентов с ХСН чаще диагностируется изолированная посткапиллярная ЛГ или комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ [201].

Ведущим механизмом развития посткапиллярной ЛГ считается пассивная передача повышенного давления наполнения из левых камер сердца на вены малого круга кровообращения [202]. Однако повышенная пульсирующая нагрузка и пассивная посткапиллярная легочная гипертензия, возникающие в результате высокого давления наполнения левого желудочка, могут лишь частично объяснить повышение давления в легочной артерии у пациентов с ХСН [203]. Наряду с непосредственными изменениями внутрисердечной гемодинамики, большую роль

в патогенезе ЛГ играют нейрогуморальные механизмы [204]. Так, повышенное венозное давление в МКК приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается увеличением секреции эндотелина-1 и других факторов, уменьшением продукции NO и снижением его биодоступности, а также снижением чувствительности рецепторов к вазодилатирующему действию натрийуретических пептидов, что способствует нарушению легочной вазодилатации у пациентов с ХСН [205].

Хроническое воспаление, опосредованное активностью системы провоспалительных цитокинов и других биологически активных молекул, оказывает системные эффекты, приводя к ремоделированию миокарда и сосудов не только большого, но малого круга кровообращения [205]. Рядом недавних исследований показаны корреляции высоких концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ и ФНО- α) и тяжести симптомов с показателями дисфункции правого желудочка и смертностью пациентов [206, 207, 208]. В настоящее время активно обсуждается роль целого ряда других биологически активных молекул (NT-proBNP, эндотелина-1, копептина, галектина-3, цистатина С, фактора дифференциации роста-15 и ряда других), доказавших свои провоспалительные и профибротические эффекты в системе большого круга кровообращения, в патогенезе легочной гипертензии [209]. Важно подчеркнуть, что помимо воздействия воспалительных цитокинов на само сердце, ряд этих медиаторов также влияет на экстракцию кислорода скелетными мышцами во время физической нагрузки, усугубляют анемию и саркопению, способствуют задержке натрия в почках и легочной вазоконстрикции, что приводит к увеличению объема плазмы и повышению легочного сосудистого сопротивления [210, 211].

Ожирение – широко распространенная среди пациентов ХСН коморбидная патология, вносит отдельный вклад в патогенез ЛГ [212], в том числе вследствие обструктивного апноэ сна, которое вызывает хроническое ремоделирование легочных сосудов и приводит к ЛГ [213].

Доказано, что наличие ЛГ у больных ХСН способствует увеличению одышки и снижению толерантности к физической нагрузке, а также может оказывать неблагоприятное влияние на прогноз пациентов [214, 215]. Одним из

дополнительных факторов неблагоприятного прогноза, ассоциированного с венозным застоем в малом круге кровообращения, является гипостатическая (застойная) пневмония [216].

По данным клинических и популяционных исследований, частота развития пневмонии при декомпенсации ХСН варьирует от 8,7 до 43,1% [216]. По данным Всероссийского регистра ОРАКУЛ–РФ в России внебольничная пневмония диагностируется более чем у 40% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН [217]. Известно, что не только ХСН является фактором риска развития пневмонии, но и течение пневмонии зачастую сопровождается развитием нарушений функций сердечно-сосудистой системы [218].

В качестве патогенетических механизмов кардиопульмональных взаимодействий описана активация системного и местного воспаления экзо- и эндотоксинами микробных агентов с усугублением эндотелиальной микрососудистой дисфункции и системными нарушениями гемодинамики и повышение активности системы свертывания крови [219]. В качестве дополнительного механизма, приводящего к декомпенсации ХСН при развитии пневмонии, рассматривается повышение уровня НУП [220].

В материалах Согласованной позиции экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения, подчеркивается, что наличие внебольничной пневмонии и ХСН у одного пациента сопровождается значительным ухудшением общего прогноза в сравнении с каждой нозологией отдельно. Так летальность при пневмонии у пациентов с ХСН достигает 21,5–27,4%, что соответствует максимально неблагоприятному (V) классу по шкале PORT [221]. По результатам исследования J. Metlay, ОШ для смерти у больного с внебольничной пневмонией при сопутствующей ХСН составляет 2,4 (при 95% ДИ 2,2-2,5), что выше, чем у больных с иммунодефицитными состояниями (ОШ=1,6, 95% ДИ 1,3-1,8) и сахарным диабетом (ОШ=1,2, 95% ДИ 1,1-1,4) [222].

По данным R. Thomsen и соавт., при развитии пневмонии у больных с ХСН летальность зависит от тяжести ХСН и наличия сочетанных ССЗ: риск смерти возрастает с увеличением ФК ХСН и особенно высок, у пациентов с III-IV ФК

по NYHA, требующих применения петлевых диуретиков в сочетании со спиронолактоном, но максимально неблагоприятный риск выявлен у больных с ХСН, не получавших до госпитализации базисной терапии ХСН [223].

Наряду с клинической проблемой, обусловленной трудностями диагностики, подбора терапии и неблагоприятным прогнозом у таких пациентов, при проведении клинических исследований обнаруживается ряд методологических трудностей. В частности, при создании модели исследования неинфекционного заболевания наличие признаков инфекционного процесса является критерием исключения пациента из выборки. В связи с этим застойная пневмония, как частое инфекционное осложнение, наблюдаемое у пациентов с ХСН, может стать критерием исключения из-за потенциального риска искажения результатов, особенно в отношении некоторых биомаркеров ХСН, являющихся острофазовыми показателями. В результате значимый пул клинических данных пациентов рискует быть исключенным из анализа.

Вопросы оценки влияния пневмонии на концентрации различных биологически активных молекул у больных с ХСН, а также изучение роли различных медиаторов в патогенезе развития пневмонии у больных с ХСН и декомпенсации ХСН в условиях пневмонии до конца не изучены. Также требует дальнейшего анализа проблема влияния внебольничной пневмонии на отдаленную выживаемость у больных ХСН.

1.5.2.2. Кардиоренальный синдром

Несмотря на доминирование нейрогуморальной и иммуновоспалительной моделей, современная концепция патогенеза ХСН не ознаменовалась полным забвением и отказом от некоторых постулатов кардиоренальной и кардиоциркуляторной теорий. В частности, основные принципы модели кардиоренальных взаимоотношений продолжили свое развитие в современных представлениях о кардиоренальном континууме и кардиоренальном синдроме [224, 225, 226].

Кардиоренальный синдром (КРС) представляет собой одновременное наличие у больного признаков дисфункции/недостаточности сердца и почек [226, 227] и включает пять различных подтипов, которые различаются по временным рамкам заболевания и первично и вторично пораженному органу [228].

Тип I — острый кардиоренальный синдром — представляет собой развитие острого повреждения почек (ОПП) при острых сердечно-сосудистых состояниях: ОКС, ТЭЛА, ОСН и ОДСН [225, 228-229].

Тип II — хронический кардиоренальный синдром — развитие ХБП на фоне ХСН.

Тип III — острый ренокардиальный синдром — заключается в развитии острой дисфункции сердечно-сосудистой системы (гипертонический криз, ОКС, ОДСН, нарушений ритма и проводимости сердца) на фоне острой патологии почек (ишемии почки, острого гломерулонефрита и др.)

Тип IV — хронический ренокардиальный синдром — представляет собой повреждение сердечно-сосудистой системы в виде развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, ИБС и сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП.

Тип V — вторичный кардиоренальный синдром, развивающийся при острых и хронических системных заболеваниях, одновременно повреждающих сердечно-сосудистую систему и почки, таких как сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, амилоидоз, сепсис [228, 229].

В качестве предмета изучения почечной дисфункции у больных с ХСН, в соответствии с целью нашего исследования, логично рассматривать хронические формы межорганных взаимодействий – II и IV (хронические) варианты кардиоренального синдрома. Однако клинические наблюдения показали определенную условность подобного деления, так как у пациента с хроническими формами кардиоренальных взаимодействий в рамках ХСН и ХБП может развиваться ОДСН, осложнившаяся признаками ОПП, что означает трансформацию в острый тип КРС. Данные эпидемиологических исследований КРС сообщают, что ОПП, развившееся у больных с ОДСН, в 60% случаев может

рассматриваться как обострение предсуществовавшей ХБП. В то же время сообщается, что при ХСН хроническое заболевание почек диагностируется у 26–63% пациентов [230].

Патогенез КРС у больных с ХСН сложен и включает целый ряд системных и локальных гемодинамических нарушений, дисбаланс нейрогуморальных систем, эндотелиальную дисфункцию, активацию воспалительных реакций, окислительный стресс и другие механизмы [228, 231].

Для КРС I и II типов характерным является гипоперфузия почек вследствие снижения сердечного выброса, а также венозный застой в почках и повышение внутрибрюшного давления, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также происходит активация РААС, которая дополнительно стимулирует неосмотическое высвобождение аргинин-вазопрессина и других биологически активных веществ, в том числе катехоламинов, эндотелина, галектина-3, молекулы почечного повреждения (КІМ-1) и др. что, в свою очередь, приводит к ишемии и повреждению клубочков и канальцев почек [229]. Активация РААС посредством повышения уровня ангиотензина II и альдостерона приводит к задержке воды и натрия, а также оказывает прямое повреждающее действие на клетки почечных канальцев и кардиомиоциты, способствуя клеточной гипертрофии, апоптозу и фиброзу [231].

Рядом исследований было показано, что у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, признаки венозного застоя и увеличение центрального венозного давления, рассматриваются как надежные гемодинамические детерминанты ухудшения функции почек и неблагоприятного прогноза [232]. Считается, что повышение центрального венозного давления приводит к повышению почечного венозного давления, что, в свою очередь, увеличивает интерстициальное гидростатическое давление в почках. Превышение интерстициального гидростатического давления над канальцевым гидростатическим давлением приводит к разрушению канальцев, снижению ультрафильтрационного давления и прогрессированию ХБП [233]. Почечный венозный застой, повышение внутрибрюшного давления и увеличение объема

паранефральной клетчатки могут приводить к компрессии и гипоксии интерстиция, развитию воспаления и повреждению нефронов, развитию протеинурии, канальцевой дисфункции и ухудшению функции почек в целом [233, 234].

Изменения параметров почечной гемодинамики у больных с ХСН имеют сложный механизм и связаны как с морфологическими изменениями внутрипочечного сосудистого русла, так и с отеком интерстициальной ткани и нарушениями микроциркуляторного русла почек компрессионного характера, получившими название «почечной тампонады» [230, 234]. Для нефросклероза в рамках тяжелой ХСН характерными являются такие нарушения сосудов как гиалиноз почечных артериол и фибропластическое утолщение интимы мелких артерий [235].

Перегрузка объемом, возникающая в результате почечной или сердечной недостаточности, часто приводит к механическому раздражению эндотелиальных клеток и активирует их синтетический профиль, что способствует увеличению продукции провоспалительных цитокинов, аналогичных интерлейкину 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли. Сходные провоспалительные эффекты наблюдаются при наличии у пациентов анемии, кахексии, дефицита питательных веществ, а также ожирения. Поддержание низкоинтенсивного воспаления в миокарде и почках за счет индукции синтеза его медиаторов приводит к их повреждению и прогрессированию фиброза обоих органов, а также способствует эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторным нарушениям [231].

В генез микроциркуляторных расстройств свой вклад вносит и гемическая гипоксия, сопровождающая развитие хронических форм анемии, типичных для пациентов с ХБП и ХСН, в рамках снижения синтеза эритропоэтина, анемии разведения, железодефицитных состояний и пр.

Хронический кардиоренальный синдром (тип II) широко распространен и обычно диагностируется по снижению скорости клубочковой фильтрации (ХБП) или увеличению плазменных концентраций других маркеров ХБП (цистатина С, желатиназа-связанного липокалина нейтрофилов, молекул повреждения почек 1 и

др.) на фоне хронической сердечной дисфункции [225]. Причинами КРС II типа чаще всего бывает ХСН в сочетании с другими кардиальными и некардиальными коморбидными заболеваниями, включая ФП, ИБС, пороки сердца, ожирение. Известно, что примерно у 63% пациентов с ХСН выявляются признаки ХБП 3-5 стадий [229].

Для КРС типа IV характерным является состояние, при котором первичное хроническое заболевание почек и первичная хроническая почечная недостаточность (ХПН) могут способствовать кардиальной дисфункции и потенцировать прогрессирование ХСН.

Из-за частого сочетания выраженного повреждения почек и тяжелой ХСН и объективных трудностей определения первичности поражения каждого органа, первостепенная диагностическая роль в определении типа КРС отводится анамнестической реконструкции. Однако точное определение типа КРС, как правило, не является необходимым, так как специфические подходы к лечению отдельных типов КРС до настоящего времени не разработаны. Принципиально важным моментом является сам факт установления наличия КРС, так как считается доказанным негативное влияние любого из типов кардиоренальных взаимоотношений на прогноз пациентов [236].

Наблюдательные и популяционные исследования выявили тенденцию к росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с прогрессированием ХБП с 1 до 3 стадии [236]. ХБП также известна как независимый от возраста и других «классических» факторов риска предиктор сердечно-сосудистых заболеваний, повышающий риск смерти в 10-20 раз [237]. Систематический обзор M.Tonelli и соавторов, включивших результаты 13 исследований, показал, что у пациентов ХПБ 1-4 стадий имеется повышенный риск смертности от всех причин, преимущественно за счет смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (коэффициент смертности составил 58%) [238].

Таким образом, можно сделать выводы, что почечная дисфункция является одним из негативных прогностических факторов с точки зрения независимой оценки динамики течения ХСН. При этом продолжает пополняться пул

биологически активных субстанций, обладающих повреждающим действием на гломерулярный аппарат почек и способствующих нефросклерозу. Дальнейшее изучение механизмов межорганных взаимодействий, лежащих в основе развития и прогрессирования КРС, необходимо в рамках разработки мультидисциплинарной концепции профилактики поражения почек у больных с сердечной недостаточностью.

1.5.2.3. Сердечно-печеночный синдром

Систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, наблюдаемая у пациентов с ХСН, приводит к развитию гипоперфузии и системному застою во всех внутренних органах, что приводит к формированию полиорганной недостаточности. Наряду с почечной дисфункцией при ХСН большое значение имеет нарушение функции печени. По аналогии с кардиоренальным синдромом в 2011 г. возникло понятие сердечно-печеночного синдрома (СПС), диагностируемого на основании появления типичных «печеночных синдромов» – холестатического, цитолитического, печеночно-клеточной недостаточности и др. у больных с сердечной недостаточностью без предшествующих заболеваний печени [239].

Частота выявления у больных сердечно-печеночного синдрома несколько ниже, чем кардиоренального. Так в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity program) частота застойной гепатопатии при тяжелой ХСН достигала 15-65% и была выше у кандидатов на трансплантацию вспомогательных устройств левого желудочка [240].

Классификация СПС, основанная на тех же принципах, что и КРС, а именно скорость развития основного заболевания и первичность или вторичность поражения каждого из органов, в настоящее время включает 5 типов [241, 242]:

Тип I – Острый сердечно-печеночный синдром, при котором быстрое ухудшение функции сердца (при ОКС, ТЭЛА, ОН и ОДСН) приводит к острому

кардиогенному повреждению печени (гипоксический/ишемический гепатит, шоковая печень).

Тип II – Хронический сердечно-печеночный синдром, при котором хроническое нарушение функции сердца при длительно текущей ХСН приводит к хроническому повреждению печени – застойной гепатопатии и кардиальному фиброзу, терминальной стадией которого является кардиогенный цирроз.

Тип III – Острый гепато-кардиальный синдром характеризуется развитием острой сердечной недостаточности на фоне быстрого ухудшения функции печени. Так, фульминантный вирусный или токсический гепатит или декомпенсация цирроза печени может привести к нарушениям ритма сердца, острой ишемии миокарда или ОСН.

Тип IV – Хронический гепато-кардиальный синдром (цирротическая кардиопатия) – кардиомиопатия, развивающаяся у пациентов с длительным заболеванием печени, особенно при наличии асцита.

Тип V – Вторичный сердечно-печеночный синдром – сочетанная дисфункция сердца и печени, вызванная острыми или хроническими системными заболеваниями (системная красная волчанка, болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.), сепсис, воздействие токсических веществ (алкоголя) и т.п.)

У пациентов с ХСН без предшествующих заболеваний печени, как правило, формируются хронические формы межорганных взаимодействий, соответствующие СПС II типа. Развитие СПС, как считается, является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН [241].

Также хорошо известно, что печеночная дисфункция, развивающаяся у больных с ХСН, способствует формированию более тяжелых форм ХСН, клинически соответствующих IIБ-III ст. по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, и существенно ухудшает качество жизни [43]. При этом исследователи уделяют недостаточное внимание оценке прогностической значимости хронических форм кардиально-печеночных взаимодействий у пациентов с ХСН, а также механизмам, приводящим к полиорганной дисфункции.

Патогенетической основой печеночной дисфункции у больных с ХСН служат в целом те же механизмы, что лежали в основе кардиоренального синдрома – нарушения гемодинамики (синдрома малого выброса, «застойные явления» и нарушения микроциркуляции), дисбаланс нейрогуморальных систем и активация провоспалительных и профибротических медиаторов [240]. Однако в связи с рядом анатомо-функциональных особенностей, обусловленных архитектоникой печени, патогенез СПС имеет некоторые отличия от КРС.

Печень, имеющая двойное кровоснабжение, – артериальное из системы чревного ствола, и венозное – из системы портальной вены, может страдать от нарушений кровоснабжения как ишемического, так и застойного характера [240]. Ишемически-реперфузионное повреждение характеризуется некрозом и апоптозом гепатоцитов и острой гипоксией, вследствие гипоперфузии. Ишемическое повреждение печени, более свойственное острой сердечной недостаточности, характеризуется ранней активацией клеток Купфера и полиморфно-ядерных нейтрофилов, внутриклеточной перегрузкой кальцием с повреждением митохондрий, с вторичной индукцией синтеза цитокинов и других острофазовых белков, активацией реакций окислительного стресса с повреждением гепатоцитов и нарушением микроциркуляции печени. Морфологическим субстратом шоковой печени выявляется центрилобулярный коагуляционный некроз [242].

Нарушение венозного возврата и повышение давления в системе полых вен формирует иной механизм полиорганной недостаточности – застойные явления. Хотя масса печени составляет 2,5% от общей массы тела, на печень приходится 25% сердечного выброса, при этом в норме она может депонировать до 1,5 л крови (35-40% всего ОЦК), а при правожелудочковой ХСН количество крови, задерживающейся в печени значительно увеличивается. Отсутствие клапанов в печеночных венах позволяет повышенному давлению в нижней полой вене нарушать отток из синусоидального русла, вызывая синусоидальную дилатацию, центрилобулярный застой и некроз гепатоцитов, который редко носит массивный характер и, как правило, сопровождается фибротическими и склеротическими процессами, что является основным проявлением застойной гепатопатии. Данные

морфологических исследований, проводимых, как правило, *post mortem*, свидетельствуют, что хронические длительные нарушения артериальной и венозной гемодинамики способствуют прогрессированию фиброза с формированием септ, соединяющих центральные вены, что в конечном итоге приводит к кардиальному фиброзу печени с тяжелыми нарушениями ее функций [242], однако проведение пункционной биопсии больному с тяжелыми стадиями ХСН не всегда возможно. Поэтому в настоящее время продолжается поиск альтернативных неинвазивных клинических и биохимических маркеров, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью в отношении диагностики и оценки прогноза СПС.

Тот факт, что прогноз больных ХСН определяется тяжестью самого заболевания, является неоспоримым, в то же время было показано наличие взаимосвязей между повышением суррогатных биомаркеров поражения печени и степенью гемодинамических нарушений и снижением выживаемости пациентов [240, 241]. Повышенная жесткость печени [242] и гипоальбуминемия [243, 244] также коррелировали с неблагоприятными исходами у больных ХСН.

Клинические диспепсические симптомы СПС имеют низкую диагностическую ценность в связи с их неспецифичностью и непостоянством [245, 246]. Асцит, расцениваемый как типичное проявление правожелудочковой ХСН, диагностируется не чаще чем в 25%, а клинически значимый синдром холестаза с желтухой склер и кожных покровов – менее чем в 2% [246]. В связи с чем основными методами диагностики СПС являются лабораторные исследования биохимических параметров, широко применяемых в качестве суррогатных маркеров повреждения печени.

В соответствии с типом повышенных печеночных маркеров выделяют 3 основных типа СПС [242]:

1. Цитолитический – проявляется повышением сывороточных aminотрансфераз (АЛТ и АСТ) вследствие ишемии и гипоперфузии печени. Чаще наблюдается при острых формах СПС.

2. Холестатический – сопровождается повышением маркеров холестаза (ГГТ, ЩФ, общего и прямого билирубина) вследствие нарушения венозного возврата с развитием застойных явлений или как результат фиброза печени). Типичен для хронических форм кардио-печеночных взаимодействий.

3. Смешанный типы.

По данным Shinagawa Н. и соавт. повышение сывороточного билирубина было не только наиболее частым (до 70% случаев) отклонением, регистрируемым в биохимических анализах пациентов, госпитализированных с явлениями ОДСН, но и единственным рутинным биомаркером, имевшим значимые корреляции с гемодинамическими показателями (ФВ ЛЖ, степенью трикуспидальной регургитации, СДЛА, давлением заклинивания легочной артерии, сердечным индексом) [247]. А в исследовании CHARM общий билирубин показал себя как независимый предиктор неблагоприятных исходов при ХСН (госпитализации и общей и сердечно-сосудистой смерти) [240].

Выявление взаимосвязей между лабораторными показателями печеночной дисфункции и исходами у больных с ХСН послужило основой для разработки непрямых методов скрининговой оценки морфо-функционального состояния печени и создания прогностических шкал [248, 249]. Перспективным направлением неинвазивной диагностической стратегии стали индексы печеночного фиброза (ИПФ) – числовые характеристики, созданные на различных основании клинико-функциональных и лабораторных данных при помощи методов математического моделирования.

В настоящее время в клинической практике используется более 20 индексов, разработанных для оценки риска фиброза и пациентов с заболеваниями печени вирусного и токсического генезе, а также неалкогольной жировой болезнью печени (таблица 2).

Таблица 2 – Индексы печеночного фиброза и показатели, необходимые для их расчета [245, 248, 249]

ИПФ	Показатели, необходимые для расчета
APRI	АСТ, тромбоциты
ВААТ	ИМТ, возраст, АЛТ, триглицериды
BARД	ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ, наличие СД2
Bonacini	АСТ, АЛТ, МНО, тромбоциты
FIB-4	АСТ, АЛТ, тромбоциты, возраст
FibroMeter	α 2-макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты
Fibrotest	аполипопротеин А1, АЛТ, ОБ, ГГТП, гаптоглобин и α 2-макроглобулин
FibroMax	α 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, ОБ
FLI	ИМТ, окружность талии, триглицериды, ГГТП
Forns	Тромбоциты, ГГТ, возраст, холестерин
GUCI	АСТ, МНО, тромбоциты
Hepascore	ОБ, ГГТП, α 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, возраст, пол
HSI	ИМТ, пол, АЛТ, АСТ, наличие СД
King	Возраст, АСТ, МНО, тромбоциты
MELD	ОБ, креатинин, МНО, диализ в течение последней недели
MELD-XI	ОБ, креатинин
MELD-Na	ОБ, креатинин, МНО, натрий, диализ в течение последней недели
NLFS	Метаболический синдром или СД 2 типа, инсулин, АСТ, АЛТ
NFS	Возраст, ИМТ, НТГ/СД, АСТ, АЛТ, тромбоциты, альбумин
Примечания: АЛТ – аланин-аминотрансфераза, АСТ – аспаргат-аминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамил-транспептидаза, ИМТ – индекс массы тела, МНО – международное нормализованное отношение, НТГ – нарушение толерантности к углеводам, ОБ – общий билирубин, СД – сахарный диабет	

Следует отметить, что некоторые из ИПФ, таких как APRI, BARD, FIB-4, Bonacini, GUCI и ряд других могут широко использоваться в повседневной клинической практике, так как их формулы содержат базовые клинико-анамнестические данные, такие как возраст, пол, ИМТ, наличие СД и т.п., а также рутинно определяемые лабораторные маркеры (АЛТ, АСТ, МНО, уровень общего холестерина и т.п.). Расчета индексов Hepascore, Fibrotest, FibroMax и др.) требует определения специальных показателей (гиалуроновой кислоты, α 2-макроглобулина, гаптоглобин, аполипопротеина и т.п., что ограничивает их применение.

Шкала модели терминальной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease – MELD), была валидизирована и широко используется для оценки риска у пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени [250]. Индекс MELD, рассчитываемый с учетом показателей общего креатинина, общего билирубина и международного нормализованного отношения (МНО), служит надежным предиктором высокого риска фиброза печени и неблагоприятного прогноза и рассматривается как критерий направления больного на трансплантацию печени [251]. В связи с наличием в формуле индекса значения МНО, его применение было признано ограниченным у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты, что привело к разработке альтернативных шкал MELD-XI и MELD-Na⁺, исключающих международное нормализованное соотношение и включающие натрий соответственно [252].

Для расчета индекса MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) – модель конечных стадий заболеваний печени, исключая МНО) используется формула $MELD-XI = 5,11 (\ln [\text{общий билирубин, мг/дл}]) + 11,76 (\ln [\text{креатинин, мг/дл}]) + 9,44$ [250].

Рядом исследований показана связь значений шкалы MELD-XI с прогнозом при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, но большее внимание уделялось пациентам с ОСН, ОДСН или перенесшим кардиохирургическое вмешательство, например, реваскуляризацию при ОИМ [253, 254]. В частности, в работе J.Viegus и соавт. отмечено наличие сильных положительных корреляций

смертности больных, госпитализированных с клиникой ОСН и ОДСН, с показателями индекса MELD-XI [253]. По данным Chen D. и соавторов, шкала MELD-XI не только имела прогностическую ценность относительно развития ОСН и смертности у пациентов с острым инфарктом миокарда после стентирования коронарной артерии (ROC AUC =0,730 (95% ДИ: 0,670-0,791; $p < 0,001$) и 0,704 (95% ДИ: 0,564-0,843; $p = 0,022$) соответственно, но и достоверно отрицательно коррелировала с фракцией выброса левого желудочка у данных больных ($r = -0,444$; $p < 0,001$) [255]. Кроме того, связь оценки MELD с возникновением неблагоприятных отдаленных исходов также наблюдалась в исследовании с участием пациентов, перенесших хирургическую коррекцию митральных и аортальных пороков сердца, получавших сердечную ресинхронизирующую терапию [256]. Также было показано, что данный индекс позволяет прогнозировать раннюю смертность больных с терминальной стадией сердечной недостаточности после трансплантации сердца [257].

Недавно было отмечено, что шкала MELD-XI предсказывает неблагоприятные события в краткосрочной перспективе у пациентов с ХСНсФВ [258]. Тем не менее, в настоящее время недостаточно доказательств связи шкалы MELD-XI с долгосрочными исходами у госпитализированной популяции пациентов с ХСН [259, 260].

Согласно результатам единственного крупного исследования (400 пациентов) по оценке влияния индекса MELD-XI на прогноз больных с хроническим течением ХСН, завершившегося в Китае, повышенные значения индекса MELD-XI является значимым самостоятельным предиктором смертности от всех причин в течение 3 лет (RR 3,19, 95% ДИ 2,11–4,82, $p < 0,001$) [259]. В аналогичном исследовании в популяции отечественных пациентов Е.В.Резник и соавт. рассматривают индекс MELD-XI как один из показателей «кардиогепатического» синдрома [261].

А в связи с тем, что формула расчета индекса MELD-XI включает в себя значения билирубина и креатинина, данный показатель может рассматриваться в качестве потенциального интегрального диагностического маркера

кардиогепаторенального синдрома, а также как предикторный маркер неблагоприятного прогноза у больных с ХСН [255, 256, 260].

Требуется изучения оценка взаимосвязей системной гемодинамики, состояния микроциркуляторного русла *in vivo* и показателей морфо-функционального состояния печени. Кроме того, до настоящего времени механизмы развития СПС описываются почти исключительно как следствие гемодинамических расстройств, что привело к формированию механистической модели «застойных явлений в органе». Требуется изучения оценка роли различных биологически активных веществ – медиаторов воспаления и фиброза, в патогенезе СПС у больных ХСН.

Таким образом, научная проблема «содружественного» повреждения различных органов у пациентов с ХСН, изучаемая исследователями на протяжении многих десятилетий, до настоящего времени не является до конца разработанной. Сложная актуальная модель патогенеза полиорганной дисфункции при ХСН требует включения как гемодинамических факторов, так и целого комплекса нейрогуморальных биомаркеров, значение которых продолжает изучаться. С практической точки зрения вызывает интерес изучение факторов риска развития кардиопульмонального, сердечно-печеночного и кардиоренального синдромов у пациентов с ХСН и кардиальной и некардиальной коморбидной патологией, а также вопросы влияния описанных кардиорганов синдромов на прогноз пациентов. Современными способами попытки ответа на данные вопросы является разработка фенотипически-ориентированных подходов и многофакторных прогностических моделей, выделяющих группы высокого риска

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Диссертационное исследование по плану научных исследований федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко П.В.) выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии №2 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского (зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Подзолков) университетской клинической больницы №4 Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского Университета).

По дизайну исследование являлось открытым, одноцентровым наблюдательным и состояло из двух частей. Первая часть представляла собой одномоментное популяционное исследование, целью которого было изучить распространенность полиорганной дисфункции у больных ХСН, провести кластеризацию пациентов с учетом кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний и оценить маркеры кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов. Вторая часть имела проспективный дизайн и была проведена для оценки клинических исходов пациентов с ХСН в течение 36 ± 3 месяцев наблюдения.

В период с ноября 2017 г. по декабрь 2020 г. было обследовано 566 пациентов с ХСН, из которых 197 были исключены из дальнейшего анализа из-за выявления у них критериев невключения, в том числе впервые диагностированных онкологических процессов, и 36 соматически здоровых лиц (в качестве контрольной группы). Таким образом, в исследовании приняли участие 405 человек:

369 пациентов с ХСН (основная группа) и 36 здоровых добровольцев (группа контроля). Данная часть исследования включала в себя формирование выборки участников исследования, проведение комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований и анализ полученных данных.

В проспективную часть исследования было включено 223 пациента с ХСН.

Выборка основной и контрольной группы, их комплексное лабораторное и инструментальное обследование осуществлялось в условиях терапевтической клиники университетской клинической больницы №4 Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие в соответствии с п.4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.12.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международными требованиями ВОЗ и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993, пересмотр 2008 г.). Поведение исследование было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол №14-22 от 07.07.2022 года).

В дополнение к диагностическим методикам, проводимым в рамках стандарта оказания медицинской помощи (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности») [262] больным с ХСН, включенным в исследование, проведено дополнительное определение биохимических маркеров, а также оценка параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ).

Исследованием не предусматривалось вмешательство в стандартные процедуры медикаментозной и немедикаментозной терапии пациентов.

2.2. Дизайн исследования

В исследование были включены пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС и/или гипертонической болезни (ГБ) и проходившие стационарное лечение в терапевтической клинике Университетской Клинической Больницы №4 (УКБ №4) Сеченовского Университета в период с ноября 2017 г. по март 2020 г. Проспективное наблюдение за больными проводилось с ноября 2017 по декабрь 2022 г. и включало выполнение каждые 4 мес. телефонных контактов с пациентами, а также плановую госпитализацию для оценки динамического состояния пациентов с проведением общеклинического и инструментально-лабораторного обследования, включающего ЭКГ, транстракальную ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, общий и биохимический анализы крови. В период с марта 2020 по март 2022 г. в связи с переходом работы УКБ №4 Сеченовского Университета в режим работы инфекционного госпиталя в рамках борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) единственным возможным способом получения информации о состоянии пациентов остались телефонные контакты.

В ходе телефонного опроса получалась информация о приверженности к рекомендованной терапии и учет случаев сердечно-сосудистых событий и госпитализации по всем причинам, а также по поводу ухудшения декомпенсации ХСН. Статус жизни пациентов, не ответивших на телефонный звонок, а также причины смерти умерших пациентов устанавливался при помощи изучения архива поликлиник на основании данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

После возобновления клиникой факультетской терапии УКБ №4 плановой госпитализации пациентов неинфекционного профиля, с марта 2022 г. по декабрь 2022 г. было проведено повторное стационарное наблюдение динамической оценки состояния 45 пациентов, что составило 30,1% от выживших и 20% от всех включенных в исследование.

Средняя продолжительность наблюдения составила 36 ± 3 мес. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

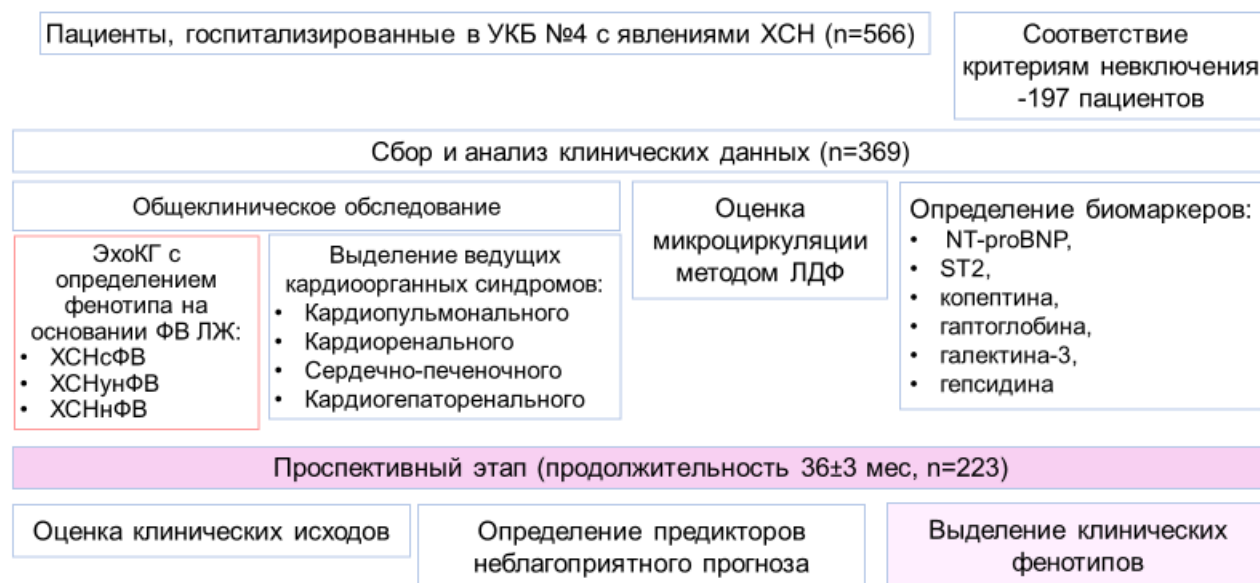


Рисунок 3 – Дизайн исследования

При включении в исследование всем больным проводилось полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

2.3. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование проводилось на базе кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в УКБ№4.

В исследование были включены пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС и/или гипертонической болезнью (ГБ) и проходившие стационарное лечение в терапевтическом и кардиологическом отделениях УКБ№4 в период с ноября 2017 г. по декабрь 2020 г.

На проведение исследования, включающего вмешательство в стандартные процедуры ведения больного на этапе обследования (однократное дополнительное взятие венозной крови и оценка параметров микроциркуляции методом лазерной

доплеровской флуометрии (ЛДФ)), было получено разрешение Локального этического Комитета (протокол №14-22 от 07.07.2022). При проведении исследования были соблюдены все положения Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993, пересмотр 2008 г.) [263, 264] и принципы «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice) [265].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Диагноз ХСН, верифицированный на основании анамнестических данных о наличии наиболее частых этиологических факторов ХСН – ИБС и/или ГБ и других заболеваний, наличии симптомов и признаков ХСН не менее 6 месяцев;
2. Уровень NT-proBNP более 125 пг/мл;
3. Возраст от 18 лет и старше;
4. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование стали заболевания и состояния, способные повлиять на клинические симптомы, показатели биохимических маркеров, течение и прогноз заболевания:

1. Острые и тяжелые первичные хронические заболевания почек (гломеруло- и пиелонефриты, поликистоз), снижение СКФ_{СКД-EP1} < 15 мл/мин/1,73м² и/или наличие критериев острого почечного повреждения по KDIGO, 2020: известное повышение уровня креатинина $\geq 1,5$ раза или на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение < 3 месяцев [266, 267]. Гипертоническая и диабетическая формы нефропатии не являлись критериям исключения из исследования.

2. Первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), в том числе болезни накопления (амилоидоз, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.), и тяжелая патология желчевыводящих путей. Неосложненные формы желчнокаменной болезни и неалкогольная жировая болезнь печени не являлись критериями исключения.

3. Острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия в течение предшествующих 6 месяцев.

4. Кардиохирургическое лечение (в том числе стентирование и шунтирование коронарных артерий, имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) и пр.) в течение предшествующих 6 месяцев.

5. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу в течение предшествующих 6 месяцев.

6. Острые или хронические аутоиммунные или инфекционные воспалительные заболевания за исключением внебольничной застойной пневмонии.

7. Анемия тяжелой степени.

8. Сахарный диабет 1 типа.

9. Онкологические, в том числе онкогематологические, заболевания.

10. Декомпенсированная дисфункция щитовидной железы (тиреотоксикоз или клинический гипотиреоз).

11. Психические расстройства, препятствующие пониманию пациентом целей и задач исследования и подписанию добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

2. Выявление в ходе обследования пациента любого заболевания или состояния, относящегося к критериям невключения в исследование.

Наличие весьма жестких критериев невключения и исключения привело к выбыванию достаточно большого количества пациентов с ХСН на этапе отбора (n=197). Основной причиной невключения пациентов явилась высокая распространенность в выборке пациентов, госпитализированных с явлениями ХСН, некардиальных коморбидных заболеваний и состояний, относящихся к критериям невключения. При этом у части скринированных пациентов заболевания, относящиеся к критериям невключения, в том числе онкологические процессы различной локализации, были впервые диагностированы во время

обследования, что обусловлено госпитализацией в скорпомощной стационар пациентов, не получивших полноценное обследование на догоспитальном этапе.

Схема обследования на этапе включения пациентов в исследование представлена на рисунке 4.

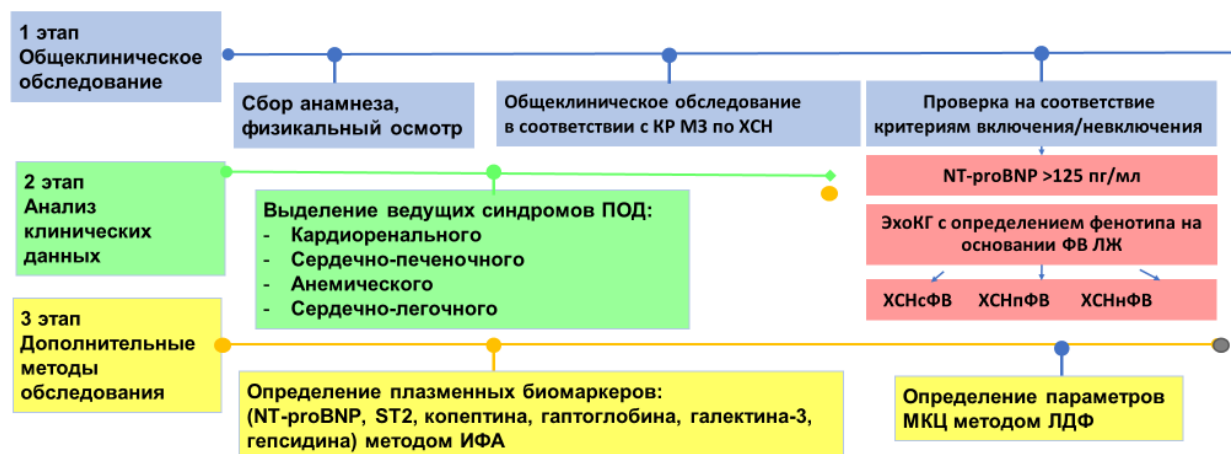


Рисунок 4 – Схема обследования пациентов на госпитальном этапе

Диагноз ХСН устанавливался на основании действующих Клинических рекомендаций «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г., утвержденных Минздравом РФ [43], на основании типичных симптомов и признаков сердечной недостаточности, признаков систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, сопровождающихся повышением уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 125 пг/мл, независимо от величины ФВ ЛЖ. В качестве признаков систолической дисфункции расценивались сниженные и умеренно сниженные значения ФВ ЛЖ (менее 50%). Для диагностики разных типов диастолической дисфункции использовались общепринятые критерии: соотношение $E \leq A$; индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин > 115 г/м², у женщин > 95 г/ м²; увеличение объема ЛЖ без снижения ФВ; увеличение объема левого предсердия [43]. Ограничением нашего исследования можно считать отсутствие использования тканевой доплерографии и Speckle-tracking эхокардиографии для оценки систолической и диастолической

дисфункции камер сердца, однако детальная оценка показателей деформации и картирования ЛЖ не являлось целью нашего исследования.

Диагноз ИБС устанавливался на основании наличия ранее перенесенного инфаркта миокарда и чрескожных коронарных вмешательствах, положительных результатах ранее проведенной коронароангиографии или функциональных нагрузочных тестах. Части больным 63 (17,1%) с целью уточнения ишемической природы ХСН проводилась мультиспиральная компьютерная томография коронарография. Значения коронарного кальциевого индекса по Агастону > 400 рассматривались как диагностический критерий ИБС.

Рассматриваемые в данном исследовании кардиоорганные синдромы были диагностированы на основании лабораторно-инструментальных критериев.

Кардиоренальный синдром был диагностирован на основании величины СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ [269].

В качестве диагностических критериев сердечно-печеночного синдрома были приняты любые лабораторные синдромы печеночной дисфункции – холестатический (на основании повышенного уровня общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы), цитолитический (повышение уровня аланиновой или аспарагиновой аминотрансферазы, гамма-глутамил-транспептидазы), печеночно-клеточной недостаточности (снижение уровня альбумина, повышение протромбинового времени и МНО, снижение протромбинового индекса) и их сочетания [241, 242].

В качестве критерия кардиогепаторенального синдрома у больных нами был использован индекс MELD-XI, рассчитываемый по формуле [250]:

$$\text{MELD-XI} = 5,11 (\ln(\text{ОБ})) + 11,76 (\ln(\text{Кр})) + 9,44, \text{ где}$$

ОБ – концентрация общего билирубина, мг/дл;

Кр – концентрация креатинина, мг/дл.

В настоящее время отсутствуют данные о референсных значениях большинства индексов печеночного фиброза, в том числе и MELD-XI. Ранее в аналогичных исследованиях в качестве границы высокого или низкого риска

развития фиброза печени, авторами использовалось медианное значение в выборке [251, 252, 256]. Данный принцип определения порогового уровня шкалы MELD-XI был использован и в нашей работе.

За диагностический критерий кардиопульмонального синдрома были приняты клинические и рентгенологические признаки внебольничной пневмонии на момент госпитализации.

Основными клиническими проявлениями ХСН у наших пациентов были одышка при физических нагрузках или в покое (98%), сердцебиение (73%), перебои в работе сердца (69%), слабость (62%). При этом явления ХСН как основная причина госпитализации наблюдались у 229 (62,1%) пациентов. В остальных случаях причиной госпитализации являлись другие заболевания и состояния, а именно неконтролируемое течение гипертонической болезни (27,9%), пароксизм (4,3%) или дестабилизация течения фибрилляции предсердий (6%) и т.п.

Наиболее значимые, но не высокоспецифичные, симптомы декомпенсации, такие как, хрипы в легких, пастозность или отеки нижних конечностей и гепатомегалия были диагностированы только у больных высоких ФК ХСН (Таблица 3). У 24 (10,7%) пациентов имелись явления анасарки.

В соответствии с целью и задачами исследования среди пациентов с ХСН, включенных в исследование, на основании классификационных характеристик, представленных в действующих клинических рекомендациях [43], были выделены группы в зависимости от фенотипического варианта, определяемого величиной ФВ ЛЖ: ХСНсФВ, ХСНунФВ, ХСНнФВ.

С учетом критериев включения/невключения, в исследование вошли 369 пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте $72,7 \pm 12,1$ лет.

В обследуемой когорте 189 (51,2%) составили мужчины и 180 (48,8%) – женщины. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

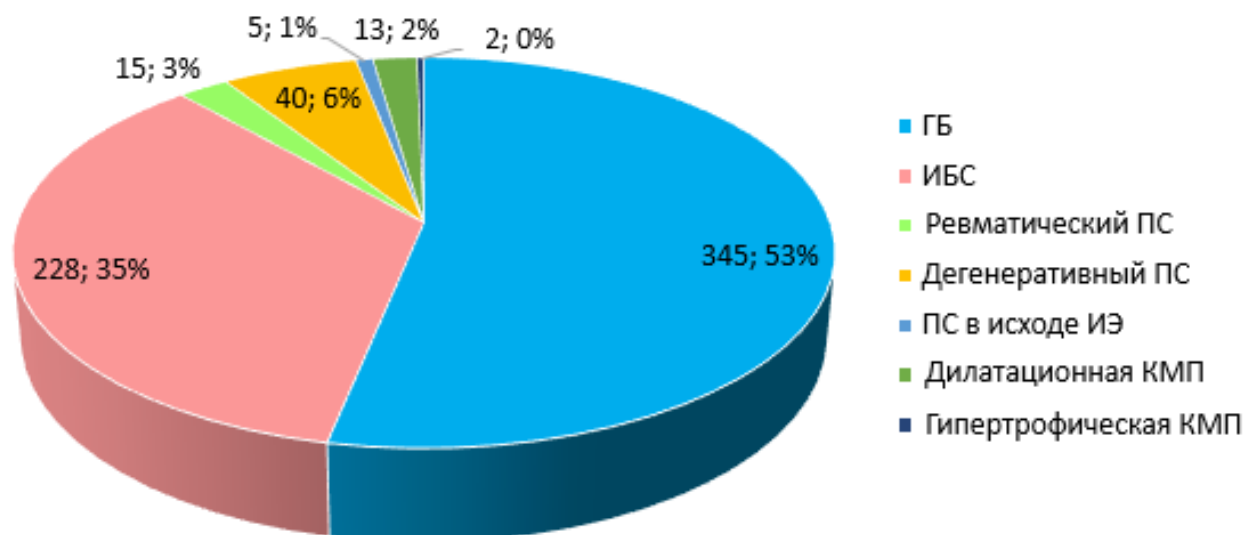
Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с ХСН (n=369)

Параметр	Значения
Возраст, лет	72,7±12,1
Пол: м/ж (n, %)	189 (51,2%) / 180 (48,8%)
ИМТ, кг/м ² ,	30,65 [25,9;37,2]
Тяжесть ХСН	
II ФК	71 (19,2%)
III ФК	215 (58,3%)
IVФК	83 (22,5%)
ХСНсФВ	151 (40,9%)
ХСНунФВ	114 (31%)
ХСНнФВ	104 (28,1%)
ФВ ЛЖ, %	44 [38; 56]
Кардиальная коморбидная патология	
ГБ в анамнезе, n (%)	345 (93,5%)
Длительность ГБ, годы	21 [19,3; 25]
ИБС в анамнезе, n (%)	228 (88,8%)
Длительность ИБС, годы	11,4 [9,25; 14,35]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	186 (50,4%)
Ревматические пороки сердца, n (%)	15 (4,1%)
Дилатационная КМП, n (%)	13 (3,5%)
Гипертрофическая КМП, n (%)	2 (0,5%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	44 (12%)
Нарушения ритма сердца, в том числе ФП, n (%)	230 (62,3%) / 205 (55,6%)
Наличие ЭКС, n (%)	26 (7%)
Наличие ИКД	2 (0,5%)
Некардиальная коморбидная патология	
СД 2 типа, n (%)	101 (27,3)
Анемия легкой степени, n (%)	73 (19,7)

Продолжение Таблицы 3

Бронхиальная астма, n (%)	21 (5,8)
ХОБЛ, n (%)	104 (28,2)
Пневмония при настоящей госпитализации, n (%)	151 (40,8)
ХБП с СКФ _{СКД-EP1} <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	265 (71,8%)
Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИМТ – индекс массы тела, КМП – кардиомиопатия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких	

Среди этиологических факторов ХСН у наших больных были диагностированы не только ИБС и ГБ, но и такие значительно более редкие причины, как первичные и вторичные КМП, пороки сердца (Рисунок 5).



Примечание: Общее количество указанных пациентов превышает 100%, так у одного больного могло присутствовать несколько нозологических форм КМП – кардиомиопатия, ПС – порок сердца

Рисунок 5 – Этиологические факторы ХСН

Распределение пациентов по функциональным классам и стадиям ХСН в пределах выделенных фенотипических групп представлено на рисунке 6.

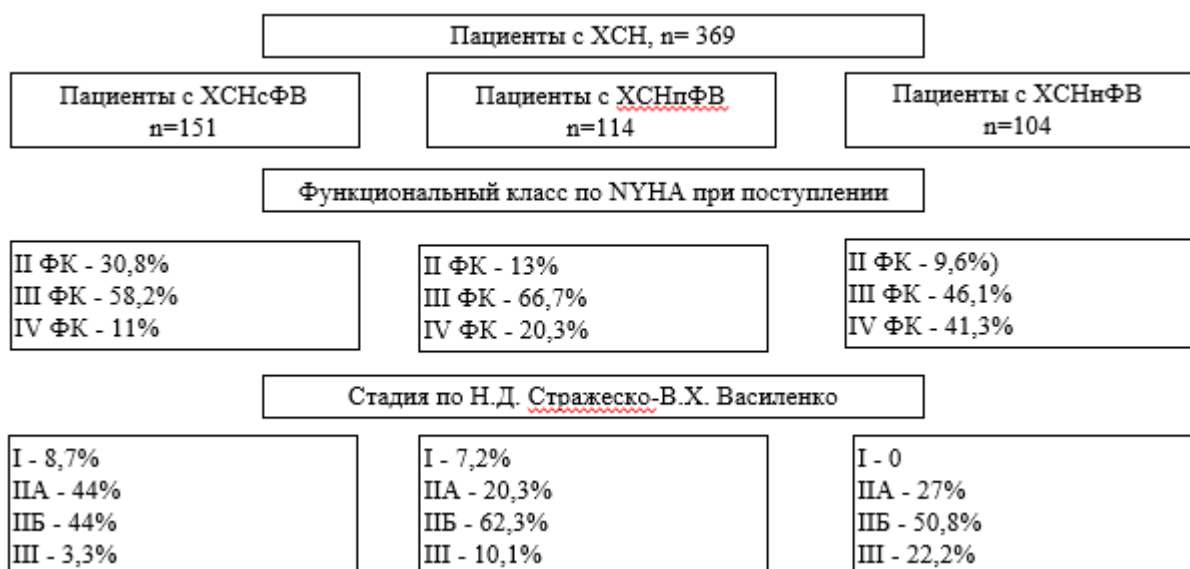


Рисунок 6 – Тяжесть ХСН у включенных в исследование пациентов

На первом этапе исследования были проанализированы клинические и анамнестические особенности пациентов с разными фенотипами ХСН, выделенными на основании величины ФВ ЛЖ, согласно общепринятой классификации, используемой в КР по ХСН [43] (Таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика больных с разными фенотипами ХСН

Параметр	ХСНсФВ n=151	ХСНпФВ n=114	ХСНнФВ n=104	p
Возраст, лет	74,1±11,5	73,2±12,4	70±11,7	p ₁₋₂ = 0,46 p ₁₋₃ = 0,056 p ₂₋₃ = 0,23
Пол: м/ж, n (%)	57 (37,4%) /94 (62,6%)	71 (62,3%) / 43 (37,7%)	69 (66,7%) / 35 (33,3%)	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,32

Продолжение Таблицы 4

ИМТ, кг/ м ² ,	32 [27,3; 37,1]	30,3 [26,2; 37,2]	28 [23,8; 33]	p ₁₋₂ = 0,59 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₂₋₃ = 0,025
Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко				
I ст., n (%)	13 (8,6%)	8 (7,0%)	0	p ₁₋₂ = 0,647 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,005
ПА ст., n (%)	66 (44%)	23 (20,3%)	28 (27%)	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₃ = 0,07
ПБ ст., n (%)	66 (44%)	71 (62,2%)	53 (50,8%)	p ₁₋₂ = 0,09 p ₁₋₃ = 0,135 p ₂₋₃ = 0,217
III ст., n (%)	5 (3,4%)	12 (10,5%)	23 (22,2%)	p ₁₋₂ = 0,031 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,046
ФК ХСН по NYHA				
II ФК, n (%)	46 (30,5%)	15 (13%)	10 (9,6%)	p ₁₋₂ = 0,037 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,063
III ФК, n (%)	88 (58,2%)	76 (66,7%)	50 (48,1%)	p ₁₋₂ = 0,534 p ₁₋₃ = 0,078 p ₂₋₃ = 0,032
IV ФК, n (%)	17 (11,3%)	23 (20,3%)	44 (42,3%)	p ₁₋₂ = 0,011 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,025
Индекс ШОКС, баллы, Me [Q1;Q3]	7 [3;8]	9,5 [7;10]	9,7 [7,5;11]	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,317

Продолжение Таблицы 4

Длительность основного заболевания, годы *	24 [15; 31]	26 [16; 32]	22 [13; 28]	$p_{1-2} = 0,815$ $p_{1-3} = 0,617$ $p_{2-3} = 0,12$
Длительность симптоматики ХСН, годы**	14,4 [9,2; 17]	15 [8,4; 19]	12,8 [7,3; 12]	$p_{1-2} = 0,862$ $p_{1-3} = 0,238$ $p_{2-3} = 0,09$
Клинические проявления ХСН				
Периферические отеки	71 (47,3%)	83 (72,5%)	36 (88%)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,022$
Гепатомегалия, n (%)	75 (49,6%)	86 (75,4%)	78 (75%)	$p_{1-2} = 0,023$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,87$
Гидроторакс, n (%)	6 (3,9%)	28 (24,6%)	36 (34,9%)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,035$
Гидроперикард, n (%)	0	5 (4,3%)	10 (9,5%)	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,062$
Асцит, n (%)	1 (0,66%)	8 (7%)	28 (28,6%)	$p_{1-2} = 0,043$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
Анасарка, n (%)	0	8 (7%)	26 (25,4%)	$p_{1-2} = 0,027$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,005$

Продолжение Таблицы 4

ФВ ЛЖ, %	59 [54; 62]	43 [41; 45]	34 [30; 37]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,001$
Примечания: *Длительность основного заболевания устанавливалась на основании данных предшествующей медицинской документации. При отсутствии медицинских документов с предустановленным клиническим диагнозом – на основании анамнестических данных о появлении симптоматики заболевания ** Под длительностью ХСН понималась длительность симптоматики в виде жалоб на одышку, сердцебиение, снижение толерантности к физическим нагрузкам; у части больных длительность ХСН на основании имеющей медицинской документации с данными об установлении диагноза ХСН				

Все группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст в группе ХСНсФВ составил $74,1 \pm 11,5$ г., ХСНунФВ – $73,2 \pm 12,4$ г. И, хотя пациенты с ХСНнФВ были несколько моложе ($70 \pm 11,7$ г.), различия между группами не достигли уровня статистически значимых.

В группах больных ХСНнФВ и ХСНунФВ соотношение мужчин и женщин приближалось к 2:1. При межгрупповом сравнении по гендерному признаку статистически значимых различий между группами выявлено не было. В группе же ХСНсФВ наблюдалось обратное соотношение мужчин и женщин – 37,4% и 62,6% соответственно, что значимо отличалось от больных с ФВ <50%.

Обращала на себя внимание тенденция к более низким показателям ИМТ у больных по мере прогрессирования систолической дисфункции ЛЖ. Различия достигли уровня статистически значимых при сравнении групп пациентов ХСНнФВ и ХСНсФВ ($p=0,0002$) и ХСНнФВ и ХСНунФВ ($p=0,025$). Разброс значений ИМТ от 5 до 95 перцентилей у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ значимо не различался и составлял [23,7; 47,1] и [22,8; 51,7] соответственно ($p>0,05$). В целом для больных ХСНнФВ было нехарактерным наличие морбидного ожирения (оно присутствовало лишь у 3 (2,8%) пациентов), в то время как значения ИМТ >40 кг/м²

наблюдались у 14,5% больных в группах с ХСНсФВ и ХСНунФВ (13 и 10 пациентов соответственно).

У больных ХСНсФВ закономерно наблюдались менее тяжелые проявления ХСН, соответствующие I-IIА стадиям по Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко и II-III ФК NYHA (Рисунок 7).

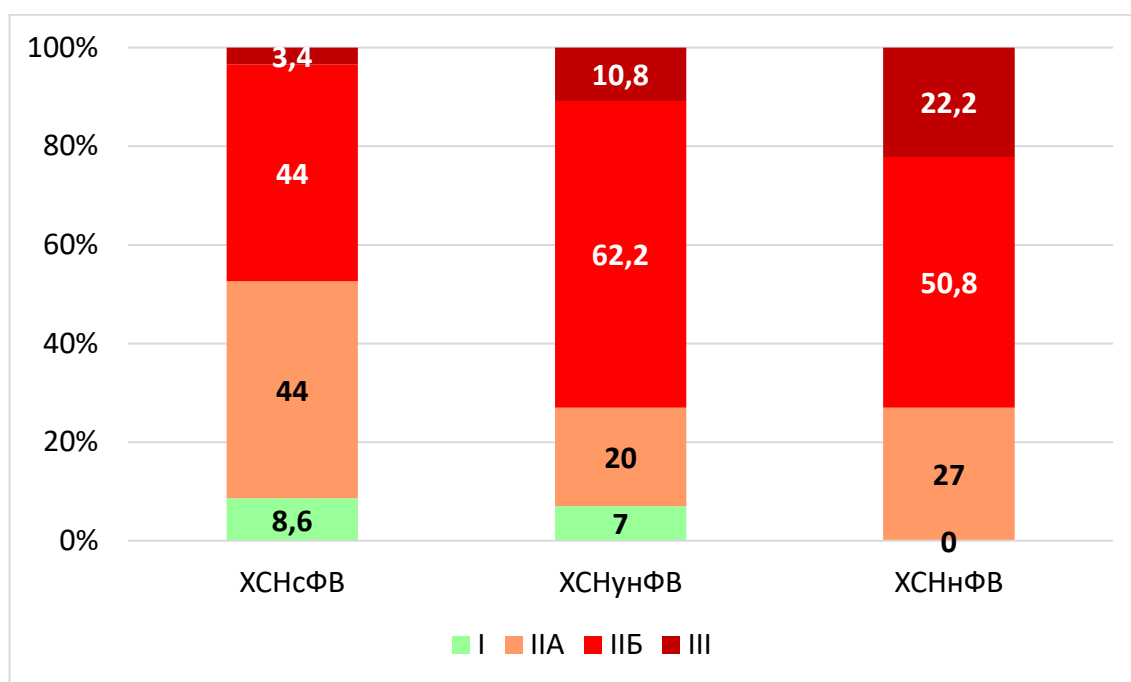


Рисунок 7 – Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко у пациентов в обследуемой когорте

I стадия ХСН диагностирована у 8 человек, что было сопоставимо ($p=0,647$) с группой пациентов с ХСНунФВ ($n=5$ пациентов). Диагноз I стадии ХСН не был установлен ни одному пациенту в группе ХСНнФВ, что было обусловлено длительным анамнезом заболевания и тяжелыми морфо-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы.

Периоды А и Б II стадии ХСН в группе ХСНсФВ были диагностированы у равного числа пациентов (по 66 (44%) человек). Среди пациентов ХСНунФВ и ХСНнФВ IIА стадия выявлялась значительно реже – в 20,3% и 27% соответственно.

Несмотря на то, что в группе ХСНунФВ IIБ стадия была диагностирована несколько чаще (62,3%), чем в группе ХСНнФВ (50,8%, $p>0,05$), это не явилось признаком менее тяжелого течения сердечной недостаточности у последних,

напротив, уменьшение доли пациентов с признаками IIБ стадии в этой группе произошло за счет увеличения количества пациентов, имеющих клинико-лабораторные критерии III стадии ХСН. Если признаки III стадии у больных с ХСНунФВ были выявлены у каждого 10-го пациента, то у больных ХСНнФВ они встречались вдвое чаще – у 23 (22,2%) пациентов ($p = 0,046$).

На момент госпитализации и в течение первых нескольких суток стационарного лечения отсутствовали пациенты с удовлетворительной переносимостью физических нагрузок, а также те, у кого индекс ШОКС на момент включения в исследование не превысил 3 баллов, что не позволило диагностировать ни у одного пациента I ФК по NYHA.

У 30,8% больных ХСНсФВ был диагностирован II ФК ХСН по NYHA, в 58,2% случаев – III ФК. У 17 пациентов, несмотря на сохранение у них нормальных значений ФВ ЛЖ, имелись признаки ХСН IV ФК. Это были пациенты обоих полов, как правило, с избытком массы тела и имеющие коморбидные заболевания в виде НРС, перенесенной ТЭЛА и/или внебольничной пневмонией на момент включения в исследование.

Хотя у больных ХСНнФВ и ХСНунФВ одинаково часто наблюдались жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам, при ХСНунФВ достоверно чаще диагностировался III ФК по NYHA, в то время как в группе ХСНнФВ пациенты с III и IV ФК по NYHA встречались с одинаковой частотой (46,1% vs 44,4%, $p > 0,05$).

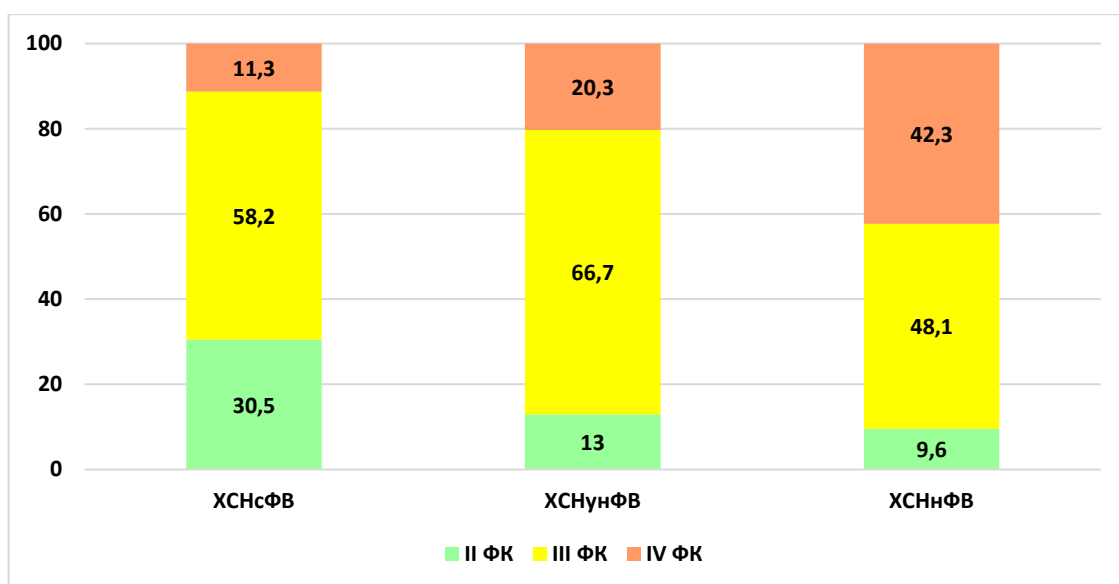


Рисунок 8 – Функциональные классы ХСН по NYHA в исследуемых группах

На момент госпитализации у больных ХСНнФВ достоверно чаще выявлялись клинически выраженные признаки задержки жидкости в организме в виде периферических отеков, гидроторакса, гидроперикарда, асцита. У 25,4% пациентов, страдающих ХСНнФВ была диагностирована анасарка.

2.4. Методы обследования больных

2.4.1. Общеклинические методы

Общеклиническое обследование пациентов проводилось по общепринятой методике и включало:

- **Опрос пациента.** Сбор жалоб и анамнеза осуществлялся для выявления этиологических факторов ХСН, длительности ее течения и скорости прогрессирования, а также оценки отягощенности семейного анамнеза по сердечно-сосудистым и иным заболеваниям, выявления курения, приема алкоголя, наличие и выраженности коморбидной патологии.

- **Физическое обследование.** При физическом обследовании проводилось определение ряда антропометрических измерений, таких как рост,

вес, индекс массы тела (ИМТ). Расчет ИМТ проводился с использованием формулы Кетле: вес (кг)/рост (м)². ИМТ 18,5-24,9 кг/м² расценивался как нормальный, ИМТ 25,0-29,9 кг/м² – избыточный. При ИМТ 30-34,9 кг/м² диагностировали ожирение I степени, при ИМТ 35-39,9 кг/м² – ожирение II степени, при ИМТ >40 кг/м² – ожирение III степени [269].

На основании данных физикального осмотра подтверждался диагноз ХСН и уточнялась степень тяжести ХСН по шкале ШОКС, а также определялась стадия ХСН (I, IIА или IIБ) по Н.Д. Стражеско-В.Х.Василенко [43].

Для оценки тяжести клинических проявлений у пациентов с ХСН применялась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000) [43] (таблица 5).

Таблица 5 – Соответствие баллов шкалы ШОКС и ФК ХСН (по [34])

Симптом/признак	Соответствие выраженности симптомов баллам
Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 – увеличился
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть
Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя
Хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких

Продолжение Таблицы 5

Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть
Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см
Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка
Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст. 1 – 100–120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст.
Интерпретация: 0 баллов – отсутствие клинических признаков СН. I ФК – меньше или равно 3 баллам; II ФК – от 4 до 6 баллов; III ФК – от 7 до 9 баллов; IV ФК – больше 9 баллов	

• **Изучение доступной медицинской документации, представленной пациентом.** Данные медицинской документации, предоставленной пациентами (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы лабораторных и инструментальных исследований), позволили объективизировать и уточнить некоторые анамнестические данные. В ряде случаев были установлены сроки первичной постановки диагноза ХСН, скорость ее прогрессирования, а также давность выявления признаков органной дисфункции и степень их выраженности.

У подавляющего большинства пациентов именно сведения о проведенной ранее коронароангиографии и реваскуляризирующих процедурах или тестах с дозированной физической нагрузкой по данным предшествующей документации явились основой для постановки диагноза ишемической болезни сердца.

Наличие документированного снижения СКФ_{СКD-EPI} < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев у части больных позволило достоверно исключить у них

снижение СКФ в рамках острого почечного повреждения (ОПП) вследствие декомпенсации ХСН, приведшей к настоящей госпитализации. На основании чего были диагностированы хронические формы сердечно-почечных взаимодействий, относящиеся к кардиоренальному синдрому 2 и 4 типов.

Аналогичным образом, на основании данных о предшествующем стационарном лечении или амбулаторном наблюдении, были диагностированы хронические формы кардио-печеночных взаимодействий.

2.4.2. Лабораторные методы

Лабораторные методы, соответствующие стандарту оказания медицинской помощи (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности» [262], включали в себя:

- **Клинический анализ крови**

Общий анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, эритроцитарных индексов (ширины распределения эритроцитов по объему – RDW, среднего объема эритроцита – MCV, средней концентрации гемоглобина в эритроците – MCH, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах – MCHC), тромбоцитов, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) гематологическим анализатором Siemens ADVIA 2120i (США) проводился на базе межклинической лаборатории или клинико-диагностической лаборатории УКБ №4 Сеченовского Университета.

Анемия легкой степени определялась согласно критериям ВОЗ (2011 г.) по значениям уровня гемоглобина 90-130 г/л для мужчин и 90-120г/л для женщин [270]. За нормы других показателей были взяты референсные значения лаборатории.

- **Коагулограмма**

Определение показателей свертываемости крови: протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса (ПИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, международного нормализованного отношения (МНО) проводилось на базе межклинической коагулологической лаборатории Сеченовского Университета.

- **Биохимический анализ крови**

Биохимический анализ крови с определением общего белка, альбумина, глюкозы, креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), мочевины/ азота мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, хлора, активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, липидного профиля (общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов) аппаратом BECKMAN Synchron CX9 Pro (США) на базе межклинической биохимической лаборатории и клинико-диагностической лаборатории УКБ №4 Сеченовского Университета. Нормы показателей оценивались по референсным значениям, указываемым лабораторией.

Для определения скорости клубочковой фильтрации применялась формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКФ_{СКД-ЕРІ}) [268], рекомендуемая к использованию у больных ХСН и учитывающая возраст, пол, расу и уровень креатинина сыворотки (Таблица 6).

Таблица 6 – Формула СКД-ЕРІ, 2009 г, модификация 2011 г. [268]

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр} / 0,7^{-0,328}$

Продолжение Таблицы 6

Белые и остальные	Женский	$>0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр}/0,7)^{-1,21}$
Белые и остальные	Мужской	$\leq 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	$>0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр}/0,9)^{-1,21}$
Примечание: Кр – концентрация креатинина, мкмоль/л			

С целью удобства для расчетов СКФ_{СКД-EP1} использовалось некоммерческое мобильное приложение «Справочник врача» (ООО «Медицинские Информационные Решения», Россия, Москва).

Классификация и стратификация стадий почечной дисфункции по уровню СКФ проводилась на основании стандартной классификации ХБП [268, 271] (Таблица 7).

Таблица 7 – Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [271]

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-90
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Снижение СКФ_{СКД-EP1} менее 60 мл/мин/1,73 м² расценивалось нами, как диагностический критерий кардиоренального синдрома [224].

В качестве диагностического критерия кардиогепаторенального синдрома использовались значения индекса MELD-XI более 11,4.

Индекс MELD-XI рассчитывался по формуле [250, 272, 273, 274]:

$MELD-XI = 5,11 (\ln(OB)) + 11,76 (\ln(Kp)) + 9,44$, где

ОБ – концентрация общего билирубина, мг/дл;

Кр – концентрация креатинина, мг/дл.

Так как результаты определения общего билирубина и креатинина Межклинической биохимической лабораторией Сеченовского Университета были представлены в мкмоль/л, для перевода значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл использовалась формула Креатинин, мкмоль/л / 88,4 = креатинин, мг/дл, для общего билирубина – общий билирубин, мкмоль/л / 17,094 = общий билирубин, мг/дл.

Для расчета осмолярности плазмы использовалась формула, предложенная Т.А. D'Amico и S.K. Pruitt: осмолярность = $2 \times [Na \text{ (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{азот мочевины (ммоль/л)}$ [275]. Нормальными считались значения осмолярности 275-295 мосм/кг H₂O [275].

2.4.3. Специальные биохимические методы исследования

Забор венозной крови пациентов для определения биомаркеров ХСН производился в первые 1-2 сутки госпитализации в ранние утренние часы, натощак, из кубитальной вены в вакуумные контейнеры с 3,2%-ным цитратом натрия. После центрифугирования в течение 20 минут при ускорении 2000g, образцы плазмы крови были перелиты в транспортную пробирку, заморожены и хранились при температуре -21°C.

Все биохимические исследования выполнены на иммунохимическом анализаторе АBBOTT ARCHITECT i2000SR (США) методом ИФА по методикам, рекомендованным производителями реактивов. Согласно рекомендациям всех фирм-производителей, каждая лаборатория должна самостоятельно устанавливать собственные ожидаемые нормальные и патологические значения биохимических маркеров.

Определение концентрации N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP), галектина-3, растворимого рецептора интерлейкин-подобного белка (sST2), гаптоглобина, гепсидина, копептина проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) по методикам, рекомендованным производителями реактивов:

- N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида типа В (пг/мл) определялся с помощью коммерческой тест-системы BI-20852W («Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Austria). Диапазон измерения NT-proBNP 10–5424 пг/мл. Нормальными значениями считались уровни NT-proBNP < 125 пг/мл.

- Галектин-3 (нг/мл) определялся с помощью коммерческой тест-системы «Human Galectin-3» («Bender Med Systems», Austria). Диапазон измерения галектина-3 – 0,12–25,0 нг/мл.

- Гаптоглобин (мг/л) определяли коммерческой тест-системой «Human Haptoglobin ELISA», («AssayPro», USA); Диапазон измерения гаптоглобина – 20–3000 мг/л.

- Копептин (нг/мл) – коммерческой тест-системой «Human Copeptin ELISA Kit», («BCM Diagnostics», USA); Диапазон измерения копептина – 0,12–100 нг/мл. Нормальные значения копептина колеблется в пределах 1,7–11,25 пмоль/л.

- Растворимый ST2 был измерен с помощью коммерческой тест-системы Presage sST2 Assaykit («Critical Diagnostics», USA); Диапазон измерения sST2 – 1,71–200 нг/мл. Для ST2 диапазон нормальных значений у мужчин составляет 8,5–49,3 нг/мл, у женщин – 7,1–33,5 нг/мл.

– Гепсидин определяли с помощью коммерческого набора Nercidin ELISA Kit («Cloud-Clone Corp», USA). Диапазон измерения гепсидина – 0,81–153 нг/мл.

2.4.4. Инструментальные методы

- **Электрокардиографическое исследование** покоя проводилось по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате Hellige Cardio Smart (Германия).

- **Холтеровское мониторирование ЭКГ** выполнялось аппаратами SCHILLER MT-210 Holter-ECG V 1.0.0 (Германия) и «Миокард-Холтер (версия 8.61 DV от 16.03.2020) ООО «НИМП ЕСН» (Россия, Саратов) по стандартной методике с определением среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия и характера нарушений ритма сердца и проводимости, динамики сегмента ST-T. К значимым нарушениям ритма сердца (НРС) отнесены фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, синдром слабости синусового узла, признаки деятельности ЭКС.

- **Рентгенологическое исследование органов грудной клетки** проводилось методом рентгенографии в двух проекциях, а также методом в мультиспиральной компьютерной томографии на томографе Toshiba Aquilion Prime с пиковым напряжением на трубке 120 кВ, с толщиной среза 1 мм по стандартизованному протоколу, с целью объективизации застойных явлений в малом круге кровообращения и уточнения стадии ХСН, а также с целью постановки диагноза внебольничной пневмонии и выявления заболеваний, относящимся к критериям исключения из исследования.

- **Трансторакальное эхокардиографическое исследование** выполнялось в отделении функциональной диагностики УКБ №4 в соответствии с Российскими стандартами проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых [276] и рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний [277] трансторакальным методом на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A, Япония, с датчиком с частотой 3,74 МГц. С использованием одномерного (М), двумерного (В) режима изучались следующие показатели:

- ФВ ЛЖ методом Simpson,
- конечный диастолический размер (КДР ЛЖ) и объем ЛЖ (КДО ЛЖ),
- конечный систолический размер (КСР ЛЖ) и объем ЛЖ (КСО ЛЖ),
- толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы (ЗС),
- толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы (МЖП),
- размеры правого желудочка в конце диастолы (ПЖ),

– размеры и объем левого и правого предсердий в конце систолы,
 – диаметры восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы,
 – диаметр легочного ствола на уровне между синусами и бифуркацией,
 – величину систолического давления в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали с помощью модифицированного уравнения Бернулли: $\Delta P = 4V^2$, где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с. Если $\Delta P < 50$ мм рт.ст., то систолическое давление в легочной артерии равняется ΔP . При $\Delta P < 85$ мм рт.ст. СДЛА равно $\Delta P + 10$ мм рт.ст., при $\Delta P > 85$ мм рт.ст. СДЛА равно $\Delta P + 15$ мм рт.ст. Легочная артериальная гипертензия определялась при СДЛА в покое > 25 мм рт.ст.

Большинство полученных размеров и объемов камер сердца, диаметры аорты и масса миокарда левого желудочка были проиндексированы на площадь поверхности тела [277].

- **Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства** выполнялось в отделении функциональной диагностики УКБ №4. В двухмерном режиме оценивались размеры и эхогенность печени, диаметр портальной и селезеночной вен, размеры желчного пузыря, толщину его стенок, наличие конкрементов и других дополнительных образований, площадь селезенки, локализацию и размеры почек, состояние чашечно-лоханочной системы, толщину коркового слоя, дифференциацию кортико-медуллярного вещества, наличие конкрементов и других дополнительных образований; наличие свободной жидкости в брюшной полости и плевральных полостях. Для оценки венозного застоя использовался модифицированный протокол VExUS (Venous Excess UltraSound – ультразвуковая диагностика венозного застоя) с измерением диаметра нижней полой вены (dНПВ) и степень ее спадения на вдохе и последующей оценкой формы систоло-диастолической волны венозного кровотока в печеночных и портальной венах (проводилось при dНПВ > 20 мм) [278].

- **Определение рентгенологической плотности печени** методом рентгеновской компьютерной томографии. С учетом отсутствия возможности

проведения нашим пациентам эластометрии для оценки степени выраженности печеночного фиброза, с целью диагностики НАЖБП и исключения очаговых образований в печени 40 пациентам, у которых по данным УЗИ органов брюшной полости выявлялось увеличение размеров печени и с увеличением ее эхогенности, проводилась оценка рентгенологической плотности печени и селезенки. Для снижения риска чрезмерной лучевой нагрузки изображения, полученные при ранее проведенной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, были повторно проанализированы с использованием специализированного программного обеспечения Tissue Composition Module QCT Pro (MindwaysSoftware, США) после калибровки томографа по специальному фантому. Оценивались такие параметры, являющиеся характерными признаками очаговой жировой дистрофии, как:

- снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 ЕХ (относительно нормы в 50–75 НУ);
- повышение рентгенологической плотности селезенки по сравнению с плотностью печеночной ткани;
- повышение рентгенологической плотности внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с печенью;
- пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности.

2.4.5. Метод оценки функционального состояния микроциркуляторного русла

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и микроциркуляции (МКЦ) проводилось на медиальной поверхности верхней трети голени в положении больного сидя методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора «ЛАЗМА-ПФ» (НПП «Лазма», Москва). Определение показателей микрокровотока осуществлялось в относительных (перфузионных) единицах (П.Е.). При скорости кровотока 0,8-4,5

мм/с, указанный показатель составляет 7-20 относительных единиц с пределами допустимого отклонения $\pm 20\%$) при мощности непрерывного лазерного излучения на выходе анализатора не более 1 мВт и длине волны 850 нм. При этих условиях объем зондируемой ткани составлял около 1 мм³, а глубина зондирования не превышала 1 мм.

Данные ЛДФ-граммы представлены в условных перфузионных единицах (П.Е.) или в их долях, что совпадает с методологией ранее проведенных исследований [279, 280].

Исследование проводилось в стандартизированных условиях: в утренние часы в помещении с температурой $+24\pm 1^{\circ}\text{C}$, в течение 15 минут, после 20 минутного адаптационного периода. Все участники исследования воздерживались от употребления пищи, кофеин-содержащих и алкогольных напитков, курения, физических упражнений ≥ 2 часов до исследования. Предшествующий прием лекарственных препаратов происходил не менее чем за 12 часов до обследования.

Основными параметрами, регистрируемыми световым зондом, являлись постоянная составляющая перфузии (ПМ), нутритивный компонент микроциркуляции (Мнутр.), шунтовой компонент микроциркуляции (Мшунт). [279, 281, 282]. После регистрации 8-минутные сегменты записи ЛДФ-граммы были автоматически проанализированы на наличие артефактов и после применения фильтров по данным гироскопа и дыхательной пробы при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMAMC (НПП «Лазма», Москва) в автоматическом режиме были рассчитаны среднеквадратические отклонения колебаний перфузии (σ), коэффициенты вариации (K_v) и проведен метод вейвлет-преобразования – цифровой обработки сигнала с построением поверхности в трёхмерном (частота-время-коэффициент) или графика в двухмерном (частота-коэффициент) пространстве для выделения частот активных и пассивных факторов регуляции, определения мощности их спектров и оценки вклада каждого из них в результирующую мощность суммарного сигнала [283, 284, 285].

По результатам вейвлет-преобразования в частотном интервале регистрации 0,007-1,6 Гц были ранжированы непересекающиеся диапазоны, соответствующие

активными факторам регуляции – эндотелиальной (Аэ) (0,007-0,017 Гц), симпатической (Ан) (0,023-0,046 Гц), миогенной (Ам) (0,06-0,15 Гц) составляющим, а также пассивным, формирующимся вне системы микроциркуляции, – дыхательной (Ад) (0,21-0,6 Гц) и сердечной (Ас) (0,7-1,6 Гц) составляющим частотного спектра регуляторной активности (флаксмоциям) [282-284]. Таким образом, поверхность или график ЛДФ-граммы представляют собой суммарный результат наложения колебаний, обусловленных воздействием «активных» и «пассивных» механизмов [285].

Наряду с абсолютными значениями A_{max} осцилляций проводилась оценка функционального вклада каждого интервала частотного спектра в регуляцию микрокровотока по формуле – $(A_{max}/3\sigma) \times 100 \%$ [283, 284, 286, 287].

В качестве места регистрации параметров МКЦ нами была выбрана не «стандартная точка» на тыльной поверхности 1 пальца стопы, а точка на медиальной поверхности верхней трети голени. Это было обусловлено техническими трудностями проведения исследования в стандартной точке: у ряда больных, принявших участие в исследовании, имелись признаки облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, обусловленные сочетанием гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа и мультифокального атеросклероза; часть пациентов имели признаки тяжелой ХСН, в виде массивного отека синдрома, вплоть до анасарки, в том числе с явлениями лимфореи. У большого количества пациентов были отмечены признаки онихомикоза ногтей и стоп, также являющегося техническим ограничением для проведения исследования в «стандартной точке». В соответствии с инструкцией при проведении ЛДФ установка световодного зонда может производиться на произвольный участок поверхности кожи в зависимости от задач исследования, поэтому метод не имеет ограничений по выбору тестируемой области [283, 288, 289, 290].

Дополнительным показанием к использованию в качестве точки регистрации медиальной поверхности верхней трети голени явилось отсутствие в этой зоне, в отличие от дистальных поверхностей пальцев верхних и нижних конечностей,

развитой сети артериоло-венозных анастомозов [178, 291, 292]. По данным ранее проведенных исследований, функционирование артериоло-венозных анастомозов, представляющих собой анатомо-физиологическую основу для шунтирования крови, подвержено существенным влияниям как в физиологических, так и в патофизиологических условиях [293, 294, 295]. Высокая вариабельность параметров МКЦ, получаемых при регистрации ЛДФ-сигнала на дистальных отделах конечностей, затрудняющая интерпретацию данных, были получены нами в предыдущих исследованиях у больных ХСН [296].

В связи с отсутствием данных о нормальных показателях, характерных для выбранной нами точки регистрации ЛДФ-граммы, в качестве группы контроля в исследование было включено 36 здоровых добровольцев в возрасте 48 ± 9 лет, без вредных привычек и не имеющих признаков сердечно-сосудистых заболеваний, а также заболеваний и состояний, относящихся к критериям исключения.

2.5. Статистическая обработка данных

Все данные каждого пациента с ХСН, полученные на всех этапах обследования, были внесены в разработанную нами детализированную электронную карту регистрации. Особое внимание было уделено кардиальным и некардиальным коморбидным заболеваниям и состояниям, а также симптомам и признакам полиорганной дисфункции.

Статистический анализ полученных данных проводился в программах STATISTICA 12.0 (StatSoftInc, USA) и SPSS-16 (USA) [297, 298]. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Так как большинство признаков имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных совокупностей использовали U-критерий Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде значения медианы (Me) и межквартильного интервала (в квадратных скобках указаны

значения 25 и 75 перцентилей). Для проведения частотного анализа использовали критерий Пирсона (Хи-квадрат) [299].

Для выявления статистически значимых различий между несколькими независимыми группами применялся критерий Краскела-Уоллиса (one way ANOVA), однофакторный дисперсионный анализ или критерий χ^2 , где это уместно [300]. Различия считались статистически значимыми при значениях коэффициента Стьюдента $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Оценку интенсивности корреляционной зависимости при ненормальном распределении признаков проводили при помощи рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена, а при нормальном распределении – коэффициента корреляции (r) Пирсона. По величине коэффициента корреляции сила связи между параметрами оценивалась как сильная при $r \geq 0,7$, умеренной силы при r от 0,3 до 0,7, слабой силы – при $r \leq 0,3$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях [301, 302].

Кластерный анализ выполнен на языке программирования python версии 3.11. Для кластерного анализа использовался алгоритм k-средних, оценку качества разделения кластеров проводили на основании значения силуэтной меры связывания $= 0,02$. В кластерный анализ были включены все независимые переменные, необходимые для дальнейшего анализа: возраст, пол, ИМТ, систолическое артериальное давление, ЧСС и анамнестические данные о наличии артериальной гипертензии, ИБС, в том числе перенесенных инфарктов миокарда и реваскуляризации коронарных артерий, фибрилляции предсердий (ФП), бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ и бронхиальной астмы), клапанных пороков, а также следующие клинические данные: ФК NYHA, ФВ ЛЖ, СДЛА, концентрация гемоглобина, а также рассчитанные на основании полученных лабораторных данных значения СКФ_{СКД-EP1} и индекса MELD-XI. В связи с тем, что индекс коморбидности Charlson является интегральным показателем, учитывающим основные коморбидные патологии, данная переменная в кластерный анализ не включалась. Также не учитывалась получаемая пациентами

терапия, так как она преимущественно зависела от фенотипа ХСН, определяемого величиной ФВ ЛЖ, в соответствии с Клиническими рекомендациями [43].

Для оценки прогноза пациентов в зависимости от принадлежности к кластеру использовался метод биноминальной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (odds ratio - OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Анализ выживаемости проводился с построением кривых Каплана-Майера. Значимость расхождения кривых оценивалась с помощью критерия Log-rank.

Разработка прогностической модели проводилась по следующему алгоритму:

1 этап: Применение сравнительного статистического анализа, по результатам которого в дальнейший анализ включались лишь показатели с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

2 этап: Оставшимися после проведения сравнительного анализа количественные переменные были включены в корреляционный анализ с целью устранения проблемы мультиколлинеарности. Переменные, коэффициент корреляции Спирмена которых превышал 0,75 были исключены из дальнейшего анализа.

3 этап: С использованием алгоритма машинного обучения (МО) «Случайный лес» проведено ранжирование оставшихся переменных по степени вклада в наступление изучаемого исхода (первичной конечной точки).

4 этап: Построение многофакторной модели логистической регрессии, в которую включались переменные, показавшие наиболее значимый вклад в развитие изучаемого исхода по данным предшествующего этапа. Для каждого предиктора, включенного в итоговую модель, рассчитывались Odds Ratio (OR), 95% доверительный интервал (95% ДИ) и уровень статистической значимости. Оптимальный порог классификации определен с помощью индекса Юдена.

5 этап: Проведение ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и диагностической эффективности для оценки эффективности разработанной модели. Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

3.1. Этиологические факторы хронической сердечной недостаточности у обследованных больных

Анализ этиологических факторов ХСН в изучаемых группах пациентов показал, что у подавляющего большинства пациентов во всех группах причиной систолической и диастолической миокардиальной дисфункции явилось сочетание ИБС и гипертонической болезни (Таблица 8). Различия по частоте встречаемости данных заболеваний в группах больных с разной степенью систолической дисфункции были не значимыми. Обращала внимание значимо большая доля пациентов, перенесших ОИМ среди пациентов ХСНнФВ (65,1%) по сравнению с другими группами – 33% у больных ХСНсФВ ($p = 0,0001$) и 49,3% у больных ХСНунФВ ($p = 0,018$). При этом между группами отсутствовали значимые различия числа пациентов, подвергшихся любым видам коронарных вмешательств ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Таблица 8 – Этиологические факторы и кардиальные коморбидные заболевания у обследованных пациентов с ХСН

Этиологические факторы ХСН и кардиальные коморбидные состояния *				
Показатель	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ	p
ГБ, n (%)	145 (96,7%)	106 (92,7%)	97 (93%)	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,9$
ИБС, n (%)	144 (95,6%)	106 (92,7%)	89 (85,7%)	$p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,5$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	50 (33,1%)	56 (49,3%)	68 (65,1%)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,018$

Продолжение Таблицы 8

Ревматический порок сердца, n (%)	1 (0,66%)	7 (6,1%)	7 (6,7%)	$p_{1-2} = 0,09$ $p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} = 0,89$
Дегенеративный порок сердца, n (%)	18 (12,1%)	13 (11,4%)	8 (7,8%)	$p_{1-2} = 0,91$ $p_{1-3} = 0,41$ $p_{2-3} = 0,49$
Порок сердца в исходе инфекционного эндокардита, n (%)	2 (1,2%)	4 (3,5%)	0	$p_{1-2} = 0,40$ $p_{1-3} = 0,41$ $p_{2-3} = 0,17$
ДКМП, n (%)	0	5 (4,3%)	8 (7,9%)	$p_{1-2} = 0,046$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,227$
Синдром некомпактного миокарда, n (%)	0	1 (0,88%)	1 (0,96%)	$p_{1-2} = 0,28$ $p_{1-3} = 0,22$ $p_{2-3} = 0,91$
ГКМП, n (%)	2 (1,3%)	0	0	$p_{1-2} = 0,44$ $p_{1-3} = 0,42$ $p_{2-3} = 0,88$
Нарушения ритма сердца, n%	86 (57,2%)	89 (78,3%)	81 (77,8%)	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} = 0,9$
Из них постоянная форма ФП, n (%)	32 (21,2%)	49 (42,9%)	41 (39,4%)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,7$
Из них рецидивирующая форма ФП, n (%)	30 (20%)	23 (20,2%)	25 (24%)	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,4$

Продолжение Таблицы 8

ЭКС, n (%)	3 (1,9%)	13 (11,4%)	10 (9,5%), В т.ч. 2 СРТ	$p_{1-2}=0,015$ $p_{1-3}=0,044$ $p_{2-3}=0,712$
Длительность основного заболевания**, годы	24 [15; 31]	26 [16; 32]	22 [13; 28]	$p_{1-2}=0,815$ $p_{1-3}=0,617$ $p_{2-3}=0,12$
Длительность ХСН***, годы	14,4 [9,2; 17]	15 [8,4; 19]	12,8 [7,3; 12]	$p_{1-2}=0,862$ $p_{1-3}=0,238$ $p_{2-3}=0,09$
Кардиохирургические вмешательства в анамнезе				
АКШ/МКШ, n (%)	4 (2,6%)	7 (6,1%)	7 (6,7%)	$p_{1-2}=0,24$ $p_{1-3}=0,19$ $p_{2-3}=0,88$
ЧКВ, n (%)	8 (5,3%)	13 (11,4%)	13 (12,5%)	$p_{1-2}=0,57$ $p_{1-3}=0,84$ $p_{2-3}=0,49$
Коррекция клапанных пороков, n (%)	6 (3,9%)	14 (12,3%)	12 (11,5%)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,78$
Примечания: *Сумма чисел в каждом столбце может превышать 100% в связи с выявлением у одного пациента нескольких из указанных признаков. **Длительность основного заболевания устанавливалась на основании данных предшествующей медицинской документации. При отсутствии медицинских документов с предустановленным клиническим диагнозом – на основании анамнестических данных о появлении симптоматики заболевания. *** Под длительностью ХСН понималась длительность симптоматики в виде жалоб на одышку, сердцебиение, снижение толерантности к физическим нагрузкам; у части больных длительность ХСН на основании имеющейся медицинской документации с данными об установлении диагноза ХСН.				

В группах обследованных пациентов в качестве этиологических факторов ХСН были выявлены такие редкие причины как дилатационная кардиомиопатия

(всего 13 случаев). На основании генетического исследования, проведенного лишь в одном случае, был установлен клинический диагноз первичной ДКМП, обусловленной мутацией гена TTN. В остальных случаях генетическое исследование не проводилось, так как это не входило в цели нашего исследования, что не позволило достоверно провести дифференциальную диагностику первичной и вторичной форм КМП. На основании данных анамнеза в качестве наиболее вероятной причины паттерна ДКМП у 5 пациентов рассматривался исход вирусного миокардита, у 4 – токсическое (алкогольное) поражение сердца, у 1 – исход эндокринной (тиреотоксической) КМП.

У 2 пациентов с синдромом ДКМП на основании эхокардиографических критериев, рекомендуемых Американской ассоциацией эхокардиографии, был установлен синдром некомпактного миокарда [302].

Подавляющее большинство пациентов во всех группах в качестве этиологических факторов ХСН имели сочетание гипертонической болезни и ИБС, что соответствует общемировым тенденциям. В соответствии с концепцией, рассматривающей различные нозологические формы заболеваний сердечно-сосудистой системы как кардиальные коморбидные заболевания и состояния, можно констатировать, что у пациентов, страдающих ХСН, в качестве кардиальных коморбидных заболеваний были диагностированы: дегенеративные пороки аортального клапана (40 (10,8%) пациентов), относительная недостаточность митрального клапана (238 (65,6%) пациента), нарушения ритма сердца, к которым отнесены фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром слабости синусового узла, диагностируемые по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру – от 57% пациентов в группе ХСНсФВ до 78% в группах с ФВ ЛЖ <50%

По поводу различных брадисистолических нарушений ритма сердца (синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады высоких градаций, синдрома Фредерика) 26 нашим пациентам был ранее имплантирован электрокардиостимулятор. У 2 больных имелся имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

Длительность основного заболевания, в первую очередь речь идет о гипертонической болезни, была сопоставима во всех группах пациентов ($p>0,05$) (Таблица 8).

Значимые отклонения от медианных значений продолжительности основного заболевания наблюдалась у незначительного числа пациентов в каждой группе. Значимо больший анамнез основного заболевания и ХСН отмечался у пациентов с ревматическими пороками, в то время как длительность анамнеза кардиомиопатий и пороков сердца в исходе инфекционного эндокардита была достоверно меньшей. Однако небольшой процент указанных нозологических форм не оказал влияния на медианные значения показателей в группах в целом.

Таким образом, в исследуемых группах выявлены некоторые особенности развития и течения ХСН. Несмотря на отсутствие значимых различий в частоте ГБ и ИБС в качестве этиологических факторов, больные ХСНнФВ достоверно чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. По длительности симптомов основного заболевания и длительности симптомов ХСН группы были сопоставимы.

3.2. Некардиальные коморбидные состояния

Для общеклинической оценки состояния пациентов были проанализированы сочетанные и сопутствующие некардиальные коморбидные заболевания, имевшиеся у наших пациентов.

Среди некардиальных коморбидных заболеваний преобладали ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) и внебольничная «застойная» пневмония (Таблица 9).

Таблица 9 – Некардинальная коморбидная патология среди пациентов с разной степенью систолической дисфункции

Показатель *	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ	p
Дисциркуляторная энцефалопатия, в т.ч. ОНМК в анамнезе	46 (30,7%)	22 (18,8%)	21 (20,6%)	$p_{1-2} = 0,079$ $p_{1-3} = 0,155$ $p_{2-3} = 0,783$
Пневмония при поступлении	41 (27,5%)	58 (50,7%)	50 (48%)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} = 0,4$
ХОБЛ	40 (26,5%)	35 (30,7%)	30 (28,8%)	$p_{1-2} = 0,59$ $p_{1-3} = 0,68$ $p_{2-3} = 0,98$
Бронхиальная астма	7 (4,6%)	7 (6,1%)	5 (4,8%)	$p_{1-2} = 0,82$ $p_{1-3} = 0,38$ $p_{2-3} = 0,51$
Перенесенная ТЭЛА	5 (3,3%)	7 (6,1%)	7 (6,3%)	$p_{1-2} = 0,67$ $p_{1-3} = 0,82$ $p_{2-3} = 0,99$
Синдром обструктивного ночного апноэ сна	12 (7,7%)	13 (11,4%)	3 (2,8%)	$p_{1-2} = 0,413$ $p_{1-3} = 0,24$ $p_{2-3} = 0,06$
Анемия**	20 (13,2%)	21 (18,4%)	26 (25%)	$p_{1-2} = 0,345$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,275$
СД 2 типа	36 (24,2%)	40 (34,8%)	25 (23,8%)	$p_{1-2} = 0,142$ $p_{1-3} = 0,951$ $p_{2-3} = 0,213$
Длительность СД, Ме [Q1;Q3] годы	10 [7,5; 14]	12 [8; 16]	9 [7; 13]	$p_{1-2} = 0,318$ $p_{1-3} = 0,876$ $p_{2-3} = 0,265$

Продолжение Таблицы 9

Заболевания щитовидной железы	38 (25,3%)	25 (21,7%)	15 (14,4%)	$p_{1-2} = 0,581$ $p_{1-3} = 0,095$ $p_{2-3} = 0,274$
Язвенная болезнь / хронический гастродуоденит	38 (25,3%)	33 (29%)	20 (19,1%)	$p_{1-2} = 0,621$ $p_{1-3} = 0,359$ $p_{2-3} = 0,188$
Желчнокаменная болезнь	20 (13,2%)	13 (11,4%)	8 (7,6%)	$p_{1-2} = 0,741$ $p_{1-3} = 0,302$ $p_{2-3} = 0,492$
Неалкогольная жировая болезнь печени	10 (6,6%)	8 (7%)	12 (11,1%)	$p_{1-2} = 0,883$ $p_{1-3} = 0,326$ $p_{2-3} = 0,437$
Кардиальный фиброз печени	0	2 (1,8%)	10 (9,5%)	$p_{1-2} = 0,254$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,019$
Мочекаменная болезнь/кисты почек	40 (26,5%)	23 (22%)	26 (25%)	$p_{1-2} = 0,353$ $p_{1-3} = 0,484$ $p_{2-3} = 0,472$
ХБП	96 (63,7%)	71 (62,3%)	74 (71,1%)	$p_{1-2} = 0,498$ $p_{1-3} = 0,765$ $p_{2-3} = 0,377$
СКФ _{СКД-ЕРП} , мл/мин/1,73 м ²	53 [41,2; 62]	48 [38,3; 63,8]	49 [38,8; 62,7]	$p_{1-2} = 0,359$ $p_{1-3} = 0,723$ $p_{2-3} = 0,655$
Заболевания суставов и позвоночника, n (%)	30 (19,9%)	26 (23,1%)	20 (19,1%)	$p_{1-2} = 0,761$ $p_{1-3} = 0,154$ $p_{2-3} = 0,347$

Продолжение Таблицы 9

Количество коморбидных заболеваний, М±σ	6,28±2,0	6,74±2,0	6,34±2,2	$p_{1-2} = 0,17$ $p_{1-3} = 0,83$ $p_{2-3} = 0,31$
Индекс коморбидности Charlson, Me [Q1;Q3]	9 [7,6; 10,8]	9,6 [8; 11,1]	9 [7,6; 10,4]	$p_{1-2} = 0,276$ $p_{1-3} = 0,806$ $p_{2-3} = 0,232$
Примечание: * Данные представлены в виде n (%), если не указано иное ** Анемия определялась согласно критериям ВОЗ (2011 г.): для мужчин гемоглобин < 130 г/л, для женщин < 120 г/л [270]				

Дисциркуляторная энцефалопатия, в том числе в форме перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, в группе пациентов ХСНнФВ была диагностирована у 21 (20,6%) пациента, что было сопоставимо ($p=0,783$) с группой ХСНунФВ, где данные события в анамнезе были выявлены у 22 (18,8%) человек. У больных ХСНсФВ доля больных с дисциркуляторной энцефалопатией была незначимо выше, достигая 30,7% (46 пациентов), $p < 0,05$.

Хроническая бронхолегочная патология (ХОБЛ и бронхиальная астма) в группе пациентов с ХСНсФВ была выявлена у 47 (30,8%) человек, что было сопоставимо как с группой ХСНунФВ (42 (36,2%) пациентов, так и ХСНнФВ (35 (33,4%)). Все различия между группами недостоверны.

У 12 пациентов ХСНсФВ и 13 пациентов ХСНунФВ был установлен диагноз синдрома обструктивного апноэ сна. Меньшее количество пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в группе ХСНнФВ (3 (3,2%) пациентов, $p > 0,05$) объясняется достоверно меньшим числом пациентов с ожирением III степени и достоверно более низкими показателями ИМТ в этой группе ($p < 0,05$).

Пневмония при поступлении, расценивая как «застойная», была диагностирована на основании инструментально-лабораторных данных у 27,5% пациентов ХСНсФВ. Несмотря на большую частоту выявления пневмонии у

больных ХСНунФВ и ХСНнФВ – 50,7% и 47,6% соответственно, различия между группами не достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$). В связи с тем, что причинами одышки у наших пациентов могла являться как перегрузка малого круга кровообращения вследствие ХСН, так и наличие сочетанной патологии (безболевого эквиваленты стенокардии, ожирение, бронхобструктивные заболевания и т.д.), именно наличие застойной пневмонии расценивалось нами в качестве диагностического критерия кардиопульмонального синдрома.

Метаболические нарушения в виде СД 2 типа были диагностированы более чем у 25% всех обследованных пациентов. Во всех случаях диагноз сахарного диабета был установлен ранее. Медиана длительности СД в группах была сопоставима и составила 10 [7,5; 14] лет при ХСНсФВ, 12 [8; 16] лет – при ХСНунФВ и 9 [7; 13] лет при ХСНнФВ ($p < 0,05$). Отсутствовали значимые различия и по доли пациентов СД в каждой группе ($p < 0,05$).

Анемия тяжелой и среднетяжелой степени служила одним из критериев невключения пациентов в исследование, поэтому среди больных отсутствовали пациенты со снижением уровня гемоглобина менее 90 г/л. Количество больных с анемией, диагностированной на основании критериев ВОЗ как снижение гемоглобина < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин [270], среди больных ХСНунФВ составило 21 (18,8%), а среди ХСНнФВ достигло 26 (25,4%) пациентов, что было значимо больше при сравнении с группой ХСНсФВ – 20 (13,2%) человек ($p = 0,035$). При этом у подавляющего большинства пациентов 50 (74,6%) диагноз анемии был установлен впервые. Наиболее частыми патогенетическими вариантами были железодефицитная анемия – 24 (35,8%) и анемия хронических заболеваний – 41 (61,2%) пациентов. В 2 (2,9%) случаях были выявлены признаки В12/фолиеводефицита. Еще у 16 пациентов были выявлены признаки латентного железодефицита.

Достаточно часто у пациентов всех групп в качестве сопутствующей патологии присутствовали заболевания щитовидной железы. Узловой зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз диагностировались у больных всех групп с частотой от 14% до 25% ($p > 0,05$). Гормональный статус у

42 (53,7%) пациентов соответствовал эутиреоидному состоянию, в том числе медикаментозному, у 36 (46,3%) – субклиническому гипотиреозу. Лабораторные признаки гипертиреоза рассматривались нами как критерий исключения из исследования, также как клинически значимый гипотиреоз.

Заболевания суставов и позвоночника в группе пациентов ХСНсФВ были выявлены у 30 (19,9%) человек, что было сопоставимо ($p=0,886$) с группой пациентов ХСНнФВ, где остеоартроз и остеохондроз позвоночника были выявлены у 26 (23,1%) пациентов и с группой ХСНнФВ, в которой данные сопутствующие заболевания были диагностированы у 20 (19,1%) ($p<0,05$).

Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта имела у 168 (45,7%) пациентов. Наиболее частыми заболеваниями были язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, а также хронический гастрит и гастродуоденит. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в группе пациентов ХСНсФВ была выявлена у 38 (25,3%), что было сопоставимо с частотой выявления данной сопутствующей патологии в группе ХСНунФВ – 33 (29%) и ХСНнФВ – 20 (19,1%), $p>0,05$ для всех сравнений.

Показательно, что у 15 пациентов, имевших в анамнезе язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, во время обследования перед включением в исследование по данным ЭГДС с биопсией были диагностированы злокачественные новообразования желудка, что стало критерием исключения пациентов из исследования.

Весьма частой сопутствующей патологией у больных всех групп стала желчнокаменная болезнь, которая диагностировалась у 20 (13,2%) пациентов с ХСНсФВ, 13 (11,4%) пациентов ХСНунФВ и 7 (6,7%) ХСНнФВ ($p>0,05$ для всех сравнений). Во всех случаях имелось неосложненное течение желчнокаменной болезни. Меньшая частота встречаемости желчнокаменной болезни при ХСНнФВ может быть обусловлена преобладанием среди пациентов в этой группе мужчин с более низкими показателями ИМТ по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ $>40\%$.

При этом различия ИМТ не оказали значимого влияния на частоту выявления неалкогольной жировой болезни печени, которая встречалась у 10 (6,6%) больных

с ХСНсФВ, 7 (6,7%) больных ХСНунФВ, 12 (11,1%) больных ХСНнФВ ($p > 0,05$ для всех сравнений).

У 12 пациентов (8 мужчин, 4 женщины) (10 (9,5%) в группе ХСНнФВ и 2 (1,7%) в группе ХСНунФВ), по данным предшествующей медицинской документации был ранее установлен диагноз кардиального фиброза печени. Это были пациенты в возрасте 70 [63; 76] лет, с ишемической природой ХСН, страдающие гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий. ИМТ у них составил 29,4 [28,6; 30,8] кг/м². Индивидуальные показатели же ФВ ЛЖ находились в интервале от 20 до 41%, медианные значения ФВ составили 33,5 [31,5; 34]%.

Заболевания почек и мочевыводящих путей, такие как мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит вне обострения выявлялись в группах с одинаковой частотой – 40 (26,4%) у больных ХСНсФВ, 23 (22%) – ХСНунФВ и 26 (25,4%) – ХСНнФВ. Трое пациентов, перенесших в анамнезе нефрэктомия по поводу злокачественного новообразования почки, были исключены из исследования. В исследование также не включались пациенты со снижением СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73 м², соответствующим ХБПс5.

Диагноз коморбидных состояний устанавливался на основании жалоб, анамнеза, медицинской документации о ранее предустановленных заболеваниях, а также данных лабораторных и инструментальных и лабораторных методов исследования на момент включения в исследование (таблица 10).

Таблица 10 – Данные лабораторных исследований пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Показатель	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,72 [4,37; 5,05]	4,44 [4,25; 5,01]	4,53 [4,18; 4,86]	$p_{1-2}=0,29$ $p_{1-3}=0,18$ $p_{2-3}=0,96$
Гемоглобин, г/л	138 [127; 146]	137 [120; 146]	133 [124; 144]	$p_{1-2}=0,14$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,86$

Продолжение Таблицы 10

Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7 [5,7; 8,5]	7,1 [6,2; 8,8]	7,5 [5,8; 8,8]	$p_{1-2}=0,13$ $p_{1-3}=0,6$ $p_{2-3}=0,36$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	222 [186; 263]	200 [154; 243]	213 [171; 264]	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,53$ $p_{2-3}=0,2$
RDW, %	14,2 [13,5; 15,3]	14,8 [13,7; 17]	15,3 [14,2; 16,2]	$p_{1-2}=0,11$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,76$
MCV, фл	91,5 [88,2; 95,4]	88,6 [85,1; 94,6]	92,6 [86,5; 96,2]	$p_{1-2}=0,28$ $p_{1-3}=0,81$ $p_{2-3}=0,54$
MCH, пг	29,6 [28,1; 31,3]	29,3 [28; 30,2]	29,8 [28,1; 31]	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{2-3}=0,94$
СОЭ, мм/ч	19,5 [10,8; 31,3]	24 [11,5; 37]	21 [15; 32,3]	$p_{1-2}=0,51$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{2-3}=0,69$
Креатинин, мкмоль/л	100,4 [88,2; 117]	111 [95,5; 135,6]	116 [94,6; 134,4]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,98$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	53 [41; 62]	48 [38; 64]	49 [39; 63]	$p_{1-2}=0,37$ $p_{1-3}=0,72$ $p_{2-3}=0,65$
Азот мочевины, ммоль/л	7,2 [5,9; 8,5]	8,4 [6,9; 11,6]	8,6 [6,2; 11,7]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,67$
Калий, ммоль/л	4,6 [4,2; 4,8]	4,6 [4,2; 4,9]	4,8 [4,4; 5,51]	$p_{1-2}=0,41$ $p_{1-3}=0,82$ $p_{2-3}=0,27$

Продолжение Таблицы 10

Натрий, ммоль/л	144 [141; 147]	143 [139; 147]	142 [138; 146]	p1-2=0,61 p1-3=0,36 p2-3=0,13
Железо, мкмоль/л	11,2 [8,4; 16,6]	10,1 [6,6; 15,7]	9,6 [6,8; 13,9]	p1-2=0,68 p1-3=0,95 p2-3=0,82
АСТ, ЕД/л	27 [22; 32]	26 [20; 38]	25 [21; 34]	p1-2=0,31 p1-3=0,22 p2-3=0,63
АЛТ, ЕД/л	22,5 [17; 32]	22,5 [16,8; 32,3]	20,5 [13,3; 30,7]	p1-2=0,25 p1-3=0,37 p2-3=0,91
ГГТП, ЕД/мл	37 [23,3; 52,5]	48 [34; 83]	37 [29,5; 62]	p1-2=0,09 p1-3=0,4 p2-3=0,55
Щелочная фосфатаза, ЕД/мл	205 [153; 271]	207 [158; 242]	209 [185; 282]	p1-2=0,55 p1-3=0,5 p2-3=0,22
Общий билирубин, мкмоль/л	12,4 [9,2; 16,9]	15,2 [10,8; 24,3]	19,3 [13,7; 27,6]	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,0006 p ₂₋₃ =0,36
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,3 [3,5; 5,4]	6,4 [5,2; 8,3]	7,9 [4,7; 12,1]	p ₁₋₂ =0,06 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ =0,34
Альбумин, г/л	42,2 [37,5; 43,4]	38,2 [33,7; 41,9]	39,4 [36,2; 42,3]	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,18 p ₂₋₃ =0,24
Холестерин общий, ммоль/л	5,01 [3,9; 6,03]	4,2 [3,4; 5,2]	4,04 [3,3; 5,05]	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,0002 p ₂₋₃ =0,29

Продолжение Таблицы 10

ЛПВП, ммоль/л	1,26 [1,08;1,65]	1,17 [0,86; 1,44]	1,02 [1,01; 1,05]	p1-2=0,11 p1-3=0,02 p2-3=0,43
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,21;3,76]	2,55 [1,86; 3,22]	2,35 [1,88; 3,19]	p1-2=0,29 p1-3=0,01 p2-3=0,25
ЛПОНП, ммоль/л	0,65 [0,43;0,97]	0,49 [0,4; 0,71]	0,52 [0,37; 0,75]	p1-2=0,14 p1-3=0,14 p2-3=0,97
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,9]	6,1 [5,6; 7,6]	6,2 [5,7; 7,2]	p1-2=0,3 p1-3=0,73 p2-3=0,23
Протромбиновое время, с	12,3 [11,6; 13,8]	13,3 [12,1; 15,1]	14,1 [12,4; 15,4]	p1-2=0,69 p1-3=0,97 p2-3=0,4
МНО	1,0 [0,94; 1,12]	1,07 [0,98; 1,23]	1,15 [1,01; 1,25]	p1-2=0,51 p1-3=0,22 p2-3=0,4
Осмолярность плазмы, мосм/кг *	290,9 [284,7; 295,7]	289,1 [281,4; 296,3]	288,3 [280,3; 294,9]	p1-2=0,66 p1-3=0,049 p2-3=0,19
Протеинурия, г/л	0,001 [0; 0,04]	0,015 [0;0,118]	0,015 [0;0,085]	p1-2=0,184 p1-3=0,831 p2-3=0,284
Примечание: * Осмолярность рассчитывалась по формуле: Осмолярность = 2 x Na (ммоль/л) + (Глюкоза (ммоль/л) + (азот мочевины (мкмоль/л)). Нормальными считались значения 275-295 мосм/кг H ₂ O [275]				

В группе пациентов с ХСНсФВ отмечены значимо более высокие показатели уровня тромбоцитов и альбумина. Значимых различий большинства других показателей общего и биохимического анализа крови между группами больных с

ХСН выявлено не было. В ряду ХСНсФВ-ХСНунФВ-ХСНнФВ наблюдалось прогрессивное увеличение уровня креатинина, азота мочевины, общего билирубина, протромбинового времени и МНО и снижение осмолярности плазмы. При этом различия достигали уровня значимых преимущественно при сравнении групп ХСН с ФВ >50% и ХСН с ФВ<50%, но не ХСНунФВ и ХСНнФВ между собой.

В связи с тем, что у большинства пациентов имелось сразу несколько сопутствующих заболеваний, затрагивающих различные органы и системы, нами был проведен анализ кардиальных и некардиальных коморбидных состояний, таких как ИБС, ГБ, дегенеративный порок сердца, нарушения ритма сердца, дисциркуляторная энцефалопатия, сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, заболевания щитовидной железы, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, кардиальный фиброз печени, остеоартроз и/или остеохондроз, мочекаменная болезнь, ХБП, бронхообструктивные заболевания, перенесенная ТЭЛА, пневмония, анемия.

Большинство пациентов имели от 4 до 8 различных кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний и состояний.

При этом, несмотря на некоторые особенности, графики распределения числа и доли коморбидных нозологий, как во всей исследуемой когорте, так и в группах пациентов ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ, соответствовали нормальному распределению Гаусса-Лапласа. Значимых различий числа коморбидных заболеваний в изучаемых группах выявлено не было (Рисунок 9).

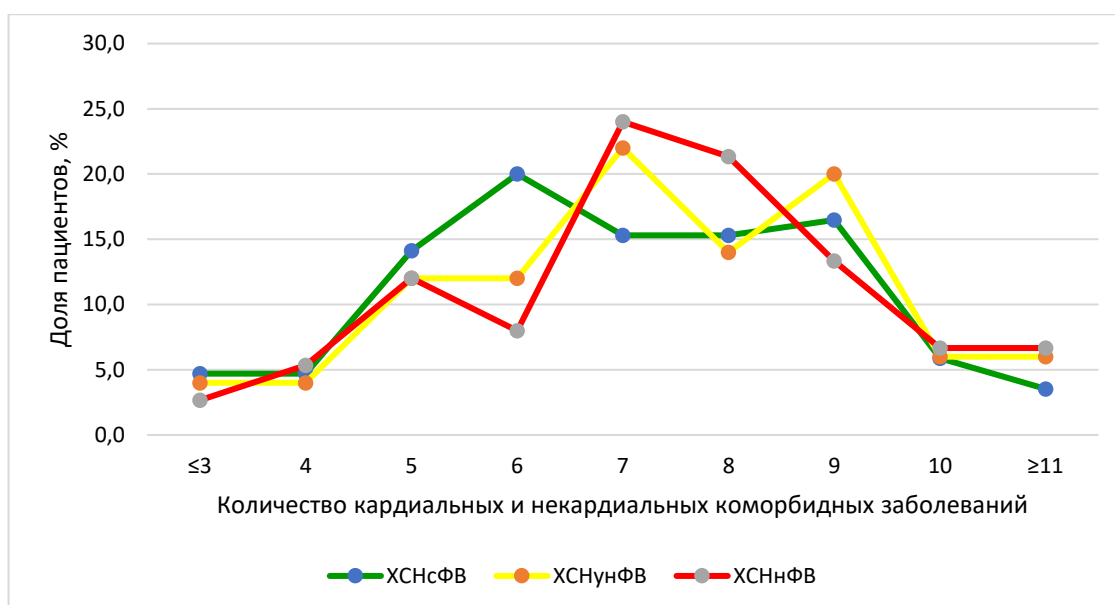


Рисунок 9 – Количество коморбидных заболеваний у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

В качестве стандартизированного метода оценки коморбидности нами был использован индекс Charlson. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки 10-летнего риска летальных исходов [304]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (Таблица 11).

Таблица 11 – Шкала коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	Балл*
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1

Продолжение Таблицы 11

Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
Сахарный диабет с тяжелыми органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6
Максимальная сумма баллов	36**
<p>*Некоторые заболевания и состояния, представленные в оригинальном варианте индекса коморбидности Charlson, в частности СПИД, злокачественные опухоли с/без метастазов, лимфо- и миелопролиферативные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, циррозы печени, являлись критериями невключения пациентов в наше исследование. Таким образом, максимальные значения индекса коморбидности Charlson у наших больных не могли превысить 16 баллов без учета возраста, а с учетом возраста – 21 балл.</p> <p>**Интерпретация результатов: при индексе коморбидности 0 баллов вероятность смерти в течение 10 лет составляет 12 %, при 1-2 баллах — 26 %; при 3-4 баллах — 52 %, а при сумме более 5 баллов — 85 %</p>	

Индекс коморбидности Charlson показал свою предсказательную ценность не только в отношении риска неблагоприятного исхода при различных острых и хронических заболеваниях, но и в оценке риска повторных госпитализаций у больных ХСН [305]. У всех больных в обследованной нами когорте, независимо от принадлежности к фенотипической группе ХСН, индекс коморбидности Charlson был ≥ 5 баллам, что соответствует крайне неблагоприятному прогнозу с высоким риском повторных госпитализаций и неблагоприятных исходов. Показатели индекса Чарсона в группах больных не имели значимых отличий и составили 11 [9,5; 12,3] у пациентов с ХСНсФВ, 10,9 [10; 12,8] – с ХСНунФВ и 10,8 [9,35; 12,25] – с ХСНнФВ ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Исходя из классификации коморбидных заболеваний, большинство нозологических форм, имеющихя одновременно у одного и того же больного, представляли собой случаи причинной, осложненной или неуточненной коморбидности (Рисунок 10).

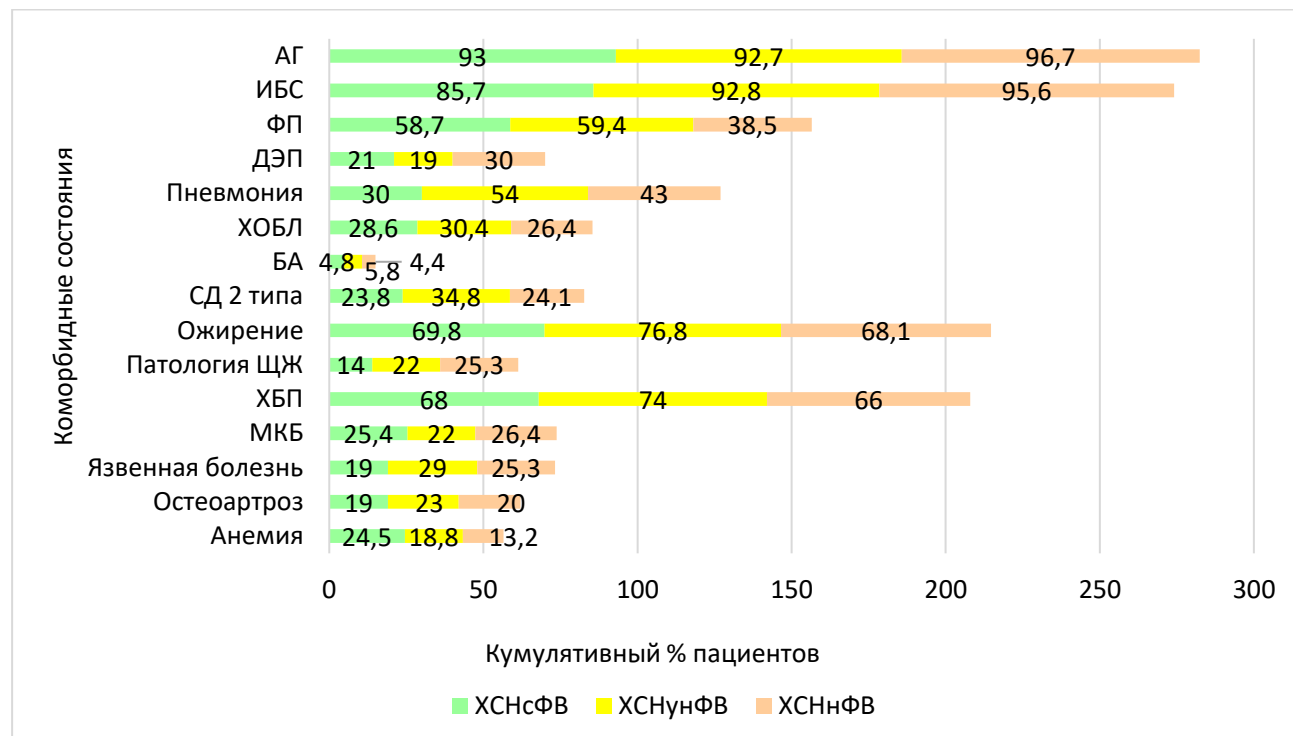


Рисунок 10 – Кумулятивный % пациентов с различными формами коморбидных нозологий в исследуемых группах

Таким образом, в наше исследование вошли пациенты, отличающиеся высокими показателями коморбидности. Коморбидные заболевания и состояния у пациентов в разных группах могли представлять собой как отдельные нозологии с собственными этиологическими факторами и механизмами развития и прогрессирования, независимыми от патогенеза ХСН, так и характеризоваться общими с ХСН патогенетическими механизмами, независимо от их принадлежности кардиальным или некардиальным коморбидным заболеваниям.

В целом активация нейрогуморальных систем, воспаление, ремоделирование сердечно-сосудистой системы и нарушения в микроциркуляторном русле в виде гипоперфузии и венозного застоя являются общими и синергетическими путями прогрессирования как ХСН, так и некоторых коморбидных заболеваний и состояний.

3.3. Лекарственная терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Пациенты, включенные в исследование, отличающиеся высоким бременем коморбидности, получали 5 и более лекарственных препаратов, как в качестве терапии ХСН и ее этиологических факторов, а также по поводу коморбидных заболеваний. Кардиотропная терапия, получаемая пациентами, представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Медикаментозная терапия, получаемая пациентами на догоспитальном этапе и после выписки из стационара

Группа препаратов	Количество больных, получавших препарат, n%	
	на момент госпитализации	при выписке из стационара
иАПФ	320 (86,7%)	336 (91%)
БРА	29 (7,8%)	25 (6,8%)

Продолжение Таблицы 12

АРНИ	0	8 (2,2%)
Бета-адреноблокаторы	300 (81,3%)	314 (85%)
АМКР	222 (60,2%)	230 (62,3%)
Петлевые диуретики	282 (76,5%)	274 (74,2%)
ТД	32 (8,7%)	42 (11,3%)
Сердечные гликозиды (дигоксин)	86 (23,4%)	30 (8,1%)
Статины	127 (34,4%)	302 (81,2%)
Амиодарон	46 (12,5%)	57 (15,5%)
Соталол	21 (5,7%)	22 (5,9%)
Нитраты	26 (20,3%)	12 (3,3%)
Антиагреганты (аспирин)	141 (38,3%)	63 (17,1%)
ПОАК	109 (29,6%)	217 (58,8%)
БКК	55 (14,8%)	19 (5,1%)
Примечания: АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики		

Анализ получаемой пациентами терапии не являлся основной задачей данного исследования, однако учитывался при рассмотрении вопросов влияния получаемой терапии на показатели кровотока в микроциркуляторном русле, а также при оценке нежелательных явлений получаемой терапии как одной из потенциальных причин развития полиорганной дисфункции у пациентов с ХСН.

В задачи исследования также не входила оценка эффективности, получаемой пациентами терапии, однако в связи с тем, что адекватная терапия является важным фактором благоприятного прогноза больных ХСН, на проспективном этапе исследования нами был проведен анализ получаемой пациентами медикаментозной терапии.

3.4. Полиорганная дисфункция в рамках кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов

Исходя из цели исследования, в дальнейшем в работе рассматривались общие патогенетические механизмы и клинические проявления полиорганной дисфункции у больных с ХСН в рамках кардиопульмональных, кардиоренальных и сердечно-печеночных взаимодействий, являющихся проявлениями причинной и осложненной коморбидности.

3.4.1. Клинико-лабораторные ассоциации у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом

На основании наличия клинико-рентгенологических признаков внебольничной пневмонии (ВП), было выделена группа пациентов с кардиопульмональным синдромом (n=151). Пациенты без признаков пневмонии вошли в группу сравнения (n=218). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с кардиопульмональным синдромом и без него

Параметр	Пациенты с ХСН и кардиопульмональным синдромом, n=151	Пациенты с ХСН без кардиопульмонального синдрома, n=218	p
Возраст (лет)	73,59±10,71	71,9±12,7	0,281
Пол: М/Ж	94 (62,2%) / 57 (37,8%)	92 (42,2%) / 126 (57,8%)	0,04
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25,7; 36,7]	31,3 [28,7; 34,7]	0,614
ЧСС, уд/мин	88 [80; 102]	80 [74; 92]	0,006
II ФК NYHA, n (%)	8 (5,3%)	45 (20,6%)	0,02
III ФК NYHA, n (%)	107 (70,9%)	141 (64,7%)	
IV ФК NYHA, n (%)	36 (23,8%)	32 (14,7%)	

Продолжение Таблицы 13

Асцит, n (%)	22 (14,5%)	15 (6,8%)	0,287
Шкала CURB-65, n (%)		-	
3 балла	3 (7,5%)		
2 балла	21 (55,2%)		
≤ 1 балл	16 (40%)		
Шкала CURB-65, баллы (M±σ)	1,55±0,73	-	
ГБ, n (%)	144 (95,3%)	207 (94,9%)	0,932
ОИМ в анамнезе, n (%)	80 (52,9%)	108 (49,5%)	0,643
ОНМК в анамнезе, n (%)	24 (15,8%)	20 (9,1%)	0,444
Нарушения ритма, n (%)	118 (78,1%)	126 (55,5%)	0,003
из них ФП, n (% всех аритмий)	106 (89,9%)	100 (79,3%)	0,008
СД 2 типа, n (%)	43 (28,5%)	62 (28,4%)	0,904
Бронхиальная астма, n (%)	10 (7%)	11 (5,1%)	0,536
ХОБЛ, n (%)	43 (28,5%)	70 (32%)	0,541
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	10 (7,3%)	9 (4,1%)	0,013
Анемия, n (%)	28 (18,5%)	45 (20,6%)	0,754
ФВ ЛЖ, %	43 [38; 55]	47,5 [38; 58]	0,312
СДЛА, мм рт.ст.	41 [25,5; 55,5]	30,5 [21; 44]	0,0014
Лейкоциты, n×10 ⁹	7,1 [5,9; 9,4]	7,1 [5,7; 8,5]	0,216
Гемоглобин, г/л	139 [126; 148]	136 [122; 146]	0,329
СОЭ, мм/ч	19 [9; 40]	20 [14; 31]	0,914
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	48,5 [39,9; 58,7]	53 [41; 65,5]	0,137
MELD-XI, баллы	11,5 [9,3; 14,5]	11,1 [8,3; 13,6]	0,199

Таким образом, частота выявления кардиопульмонального синдрома в общей когорте госпитализированных пациентов, страдающих ХСН составила 40,4%. Хотя у больных ХСНсФВ ВП диагностировалась существенно реже (27,5%), чем при

ХСН с ФВ <50%, эти различия не достигли уровня статистической значимости. Различия по распространенности ВП у больных ХСН_{унФВ} (48%) и ХСН_{нФВ} (50%) также отсутствовали ($p>0,05$ для всех сравнений) (Таблица 9).

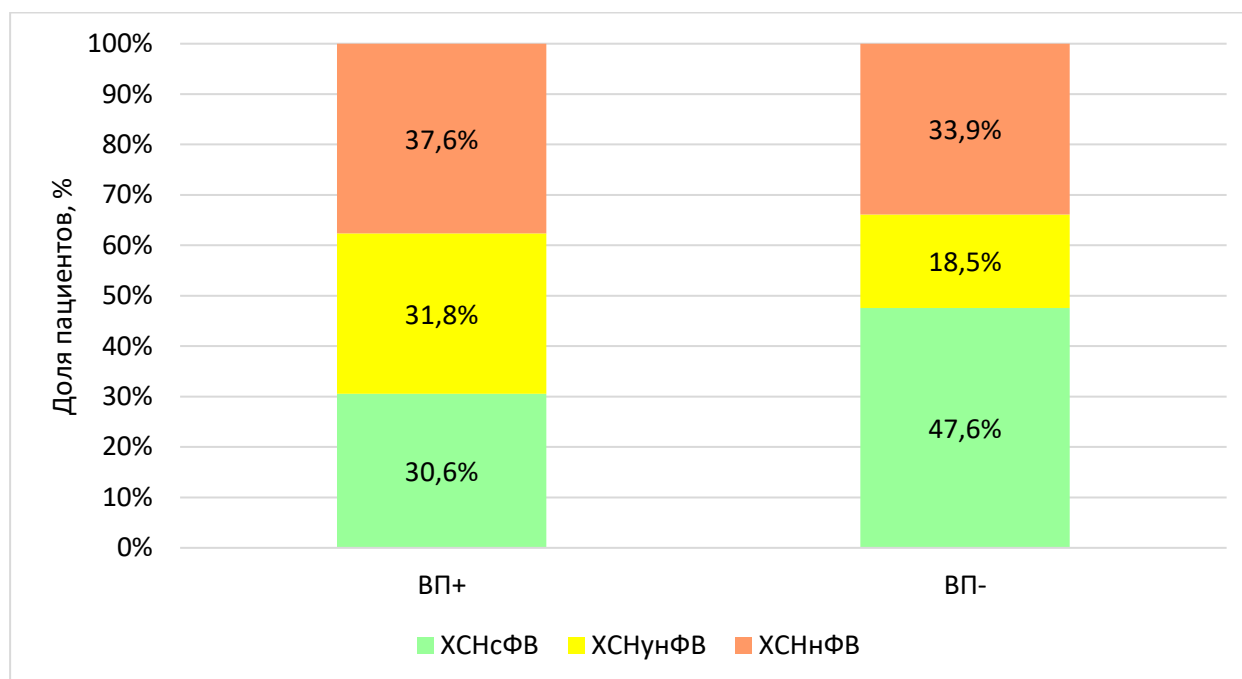
В группе с кардиопульмональным синдромом преобладали мужчины, в группе сравнения – женщины. У значительного большинства пациентов в обеих группах в качестве этиологического фактора ХСН выступала гипертоническая болезнь в сочетании с ИБС, в том числе с инфарктом миокарда в анамнезе. У пациентов с ВП на основании клинико-инструментальных данных (ЭКГ, ХМ ЭКГ), полученных во время настоящей госпитализации, или предшествующей медицинской документации значимо чаще диагностировались различные нарушения сердечного ритма, включая все формы фибрилляцию предсердий.

В качестве некардиальных коморбидных заболеваний в обеих группах с одинаковой частотой встречались сахарный диабет 2 типа, анемия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (Таблица 13).

На момент поступления в стационар пациенты обеих групп характеризовались тяжелым течением ХСН с выраженной клинической симптоматикой в виде одышки, сердцебиения, неудовлетворительной переносимости бытовых физических нагрузок, соответствующей III-IV ФК NYHA, и отечным синдромом. У 37 пациентов (22 в группе ВП и 15 в группе сравнения) имелись клинические и инструментальные признаки асцита и анасарки. В связи с явлениями декомпенсации ХСН пациентам проводилась коррекция получаемой на догоспитальном этапе терапии ХСН в виде увеличения доз петлевых диуретиков, в т.ч. с переходом на парентеральный путь введения, назначения или увеличения доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов, титрование доз бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Несмотря на отсутствие различий по степени тяжести ХСН и уровню ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, в группах были выявлены различия в структуре фенотипов ХСН по фракции выброса (ФВ). В основной группе преобладали пациенты ХСН_{унФВ}, тогда как среди пациентов группы сравнения – ХСН_{сФВ} (рисунок 11). Доля больных с ФВ ЛЖ <40% была сопоставимой. Медианные значения СДЛА были

значимо выше у пациентов 1 группы, что вероятно было обусловлено имеющейся на момент обследования ВП.



Примечание: ВП - внебольничная пневмония на момент включения в исследование

Рисунок 11 – Фенотипы ХСН по величине ФВ ЛЖ в группах с кардиопульмональным синдромом (ВП +) и без него (ВП -)

ВП у большинства пациентов не соответствовала критериям тяжелой пневмонии, средний балл по шкале CURB-65 составил $1,55 \pm 0,73$ балла. Лишь у 3 пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$ имелись признаки тяжелой ВП, потребовавшей их госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации. Несмотря на установленный диагноз ВП, результаты клинического анализа крови у пациентов обеих групп были сопоставимы и не имели значимых различий по уровню лейкоцитов и СОЭ.

По данным рентгенологического исследования у подавляющего числа пациентов ВП была локализована в нижней доле правого или нижних долях обоих легких (Рисунок 12.). Лишь у 1 пациента наблюдалось изолированное поражение нижней доли левого легкого.

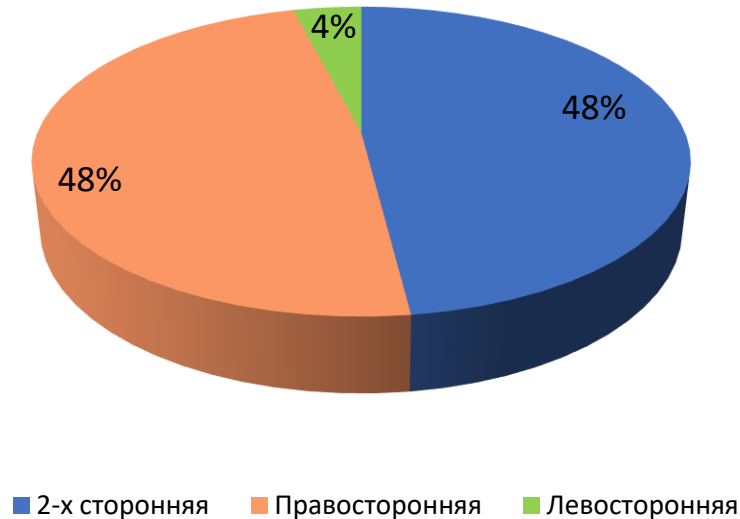


Рисунок 12 - Локализация внебольничной пневмонии у больных ХСН

Локализация пневмонии в нижних долях, с преимущественным поражением правого легкого является типичным для пневмоний «застойного характера» и объясняется морфо-функциональными особенностями 7-10 сегментов правого легкого.

Бактериологическое исследование мокроты позволило определить возбудителя и провести оценку антибиотикорезистентности у 10 (25%) пациентов. В посевах выявлялся рост *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, в подавляющем большинстве случаев наряду с облигатными патогенами определялась условно патогенная флора, в т.ч. грибковая. Столь низкий процент успешного бактериологического исследования можно объяснить отсутствием выделения мокроты частью пациентов, а также началом применения пациентами антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе.

Таким образом, больные с ХСН и кардиопульмональным синдромом, несмотря на отсутствие значимых различий по величине ФВ ЛЖ, отличались от больных ХСН без кардиопульмонального синдрома более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН – большей распространенностью III-IV ФК NYHA, значимо более высокой частотой имеющих нарушения ритма сердца, что сопровождалось

значимо большей ЧСС при поступлении и большими значения СДЛА. Значимых различий рутинных лабораторных показателей между группами выявлено не было.

3.4.2. Клинико-лабораторные ассоциации у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом

Развитие кардиоренального синдрома (КРС), который был диагностирован на основании снижения СКФ_{СКD-EPI} <60 мл/мин/1,73м², наблюдалось у 242 больных, что составило 65,6% всех обследованных пациентов. Отмечена тенденция к увеличению доли больных с КРС среди пациентов с ХСНнФВ, не достигшая, однако, уровня статистической значимости. Степень тяжести КРС определялась исходя из расчетных показателей СКФ в соответствии с общепринятыми принципами оценки степени тяжести ХБП (Рисунок 13). Медиана СКФ_{СКD-EPI} в когорте обследованных пациентов составила 51 [40,2; 62] мл/мин/1,73м².

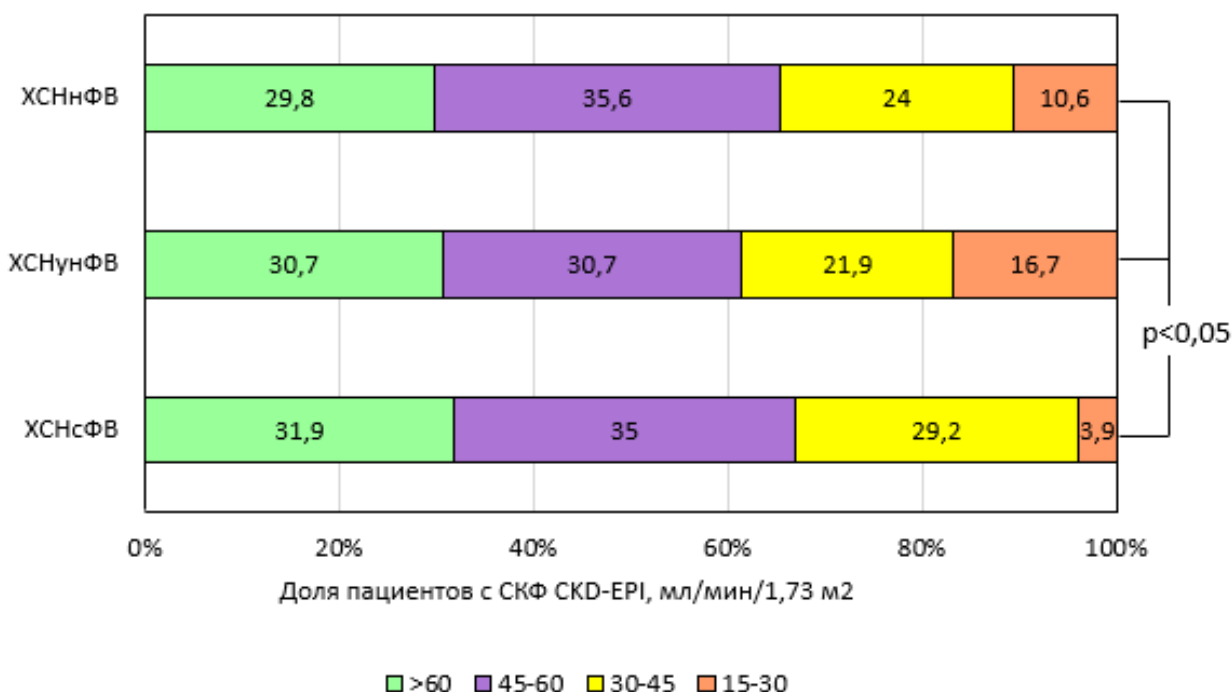


Рисунок 13 – Степень снижения СКФ у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

У пациентов с ХСНсФВ значимо реже встречалось снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м², соответствующее ХБПс4 ($p<0,05$). Значимых различий по частоте встречаемости менее тяжелого снижения СКФ в подгруппах пациентов выявлено не было.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов с КРС и без него представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Сравнительная характеристика пациентов с ХСН и КРС и в группе ХСН без КРС

Параметр	Пациенты ХСН с КРС n=242	Пациенты ХСН без КРС n=127	p
Возраст (лет)	76,3±8,7	64,5±12,3	0,0038
Пол: М/Ж, n (%)	116 (47,9%) / 126 (52,1%)	86 (67,7%) / 41 (32,3%)	0,007
ИМТ, кг/м ²	30 [25,7; 35,7]	30,5 [26,8; 35,7]	0,349
САД, мм рт.ст.	137,4 [120; 150]	134,4 [117,5; 150]	0,317
ДАД, мм рт.ст.	77,9 [70; 90]	78,6 [70; 90]	0,806
ФК NYHA, n (%)			0,031
II	22 (9,1%)	32 (25,2%)	
III	170 (70,2%)	77 (60,6%)	
IV	50 (20,7%)	18 (14,2%)	
Стадии по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, n (%)			
I	5 (2,1%)	2 (1,6%)	
IIА	69 (28,5%)	62 (48,8%)	0,021
IIБ	148 (61,1%)	60 (47,2%)	
III	20 (8,3%)	5 (3,9%)	
ГБ, n (%)	237 (97,9%)	113 (88,9%)	0,04
ОИМ в анамнезе, n (%)	120 (49,5%)	68 (53,5%)	0,583

Продолжение Таблицы 14

ОНМК в анамнезе, n (%)	34 (14%)	12 (9,4%)	0,311
НРС, n (%)	174 (71,9%)	68 (53,5%)	0,015
Постоянная ФП, n (%)	91 (37,6%)	30 (23,6%)	0,032
СД 2 типа, n (%)	72 (29,7%)	33 (25,9%)	0,723
Анемия, n (%)	56 (23,1%)	18 (14,1%)	0,126
ФВ ЛЖ, %	45 [38; 56]	44 [36; 59]	0,991
СДЛА, мм рт.ст.	37,5 [23,3; 49]	30 [21; 45,5]	0,374
Гемоглобин, г/л	134 [120; 144]	141 [129; 152]	0,005
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,51 [4,2; 4,9]	4,83 [4,4; 5,3]	0,004
Азот мочевины, ммоль/л	9,2 [7,1; 11,7]	6,2 [5; 7,3]	0,0007
Креатинин, мкмоль/л	117,3 [104,1; 137]	90,7 [83; 95,9]	0,0002
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	44,9 [36,9; 52]	71 [63,5; 79]	0,0003
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,3; 7,5]	6,0 [5,5; 6,8]	0,418
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [6,1; 7,8]	6,2 [5,5; 6,9]	0,025
Калий, ммоль/л	4,68 [4,3; 5]	4,6 [4,2; 4,9]	0,138
Натрий, ммоль/л	143 [140; 146]	142 [139; 146]	0,461
Железо, мкмоль/л	9,2 [6,9; 13,9]	13,4 [9,9; 18,2]	0,138
Протеинурия в утренней порции мочи, г/л	0,015 [0; 0,1]	0,001 [0; 0,015]	0,003

У значительного большинства пациентов в обеих группах этиологическим фактором ХСН является гипертоническая болезнь, в том числе в сочетании с ИБС. Однако в группе с КРС гипертония в анамнезе выявлялась значимо чаще, при этом на момент поступления гемодинамические параметры (медианные значения систолического/диастолического давления) находились в пределах целевых значений. Пациенты, имеющие лабораторные критерии ХБП, характеризовались значимо более тяжелыми стадиями ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко и

значимо более выраженными функциональными нарушениями, соответствующими III-IV ФК NYHA.

У пациентов с КРС выявлены значимо более высокие показатели протеинурии в однократной утренней порции мочи – 0,015 [0; 0,1] vs 0,001 [0; 0,015] г/л у пациентов без КРС ($p=0,003$), однако значимых корреляций уровня протеинурии и степени снижения СКФ выявлено не было ($r = -0,08$, $p>0,05$).

Таким образом, пациенты, страдающие КРС, в нашем исследовании отличались более пожилым возрастом и большей частотой гипертонической болезни, а также более высокими значениями гликированного гемоглобина и более низкими показателями эритроцитов и гемоглобина, находящимися, однако, в рамках референсных значений. Значимых различий уровня сывороточного железа в группах выявлено не было.

Полученные нами данные позволяют считать, что становление КРС у больных ХСН обусловлено не столько нарушениями внутрисердечной гемодинамики в рамках ХСН, сколько комплексом локальных нарушений вследствие гипертонической и диабетической нефропатии. Вместе с тем, проведенный анализ данных не затрагивал микроциркуляторные нарушения, свойственные ХСН, и не производилась оценка нарушений микрокровотока в патогенезе КРС у больных ХСН.

Данные вопросы изложены в соответствующих главах (см. раздел 5.4.2).

3.4.3. Клинико-лабораторные ассоциации у больных хронической сердечной недостаточностью и сердечно-печеночным синдромом

Диагностика сердечно-печеночного синдрома (СПС), в отличие от кардиопульмонального и кардиоренального синдромов, сопровождалась определенными трудностями, так как в повседневной клинической практике данный диагноз устанавливается весьма редко. Анализ медицинской документации, представленной пациентами, показал, что лишь у 12 (3,3%) пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$ в диагнозе имелись сведения о наличии кардиального

фиброза печени. Выявляемые у пациентов лабораторные признаки холестатического и цитолитического синдрома, а также явления печеночно-клеточной недостаточности, как правило не находили отражения в ранее установленном клиническом диагнозе. Пациенты не предъявляли специфических жалоб, на основании которых можно было заподозрить и установить диагноз сердечно-печеночного синдрома. Так дискомфорт и тяжесть в животе (правом подреберье и эпигастрии) и повышенная утомляемость трактовались самими пациентами и врачами как функциональные нарушения ЖКТ или проявления другой патологии, в том числе непосредственно ХСН. В качестве основных диагностических критериев СПС нами были использованы лабораторные синдромы поражения печени – цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности и их сочетания.

Всего лабораторные критерии СПС были выявлены у 160 (43,4%) пациентов. Наиболее частым лабораторным синдромом у пациентов, страдающих ХСН, был синдром холестаза, диагностируемый на основании повышения уровня общего билирубина ($>20,5$ мкмоль/л) и щелочной фосфатазы (>120 МЕ/л). Названные лабораторные критерии холестатического синдрома наблюдались у 123 (76,9%) пациентов с СПС. При этом у 87 (54,4%) имелся изолированный синдром холестаза, у 24 (15%) – его сочетание с цитолитическим синдромом, еще у 6 (3,75%) – с синдромом печеночно-клеточной недостаточности (Рисунок 14).

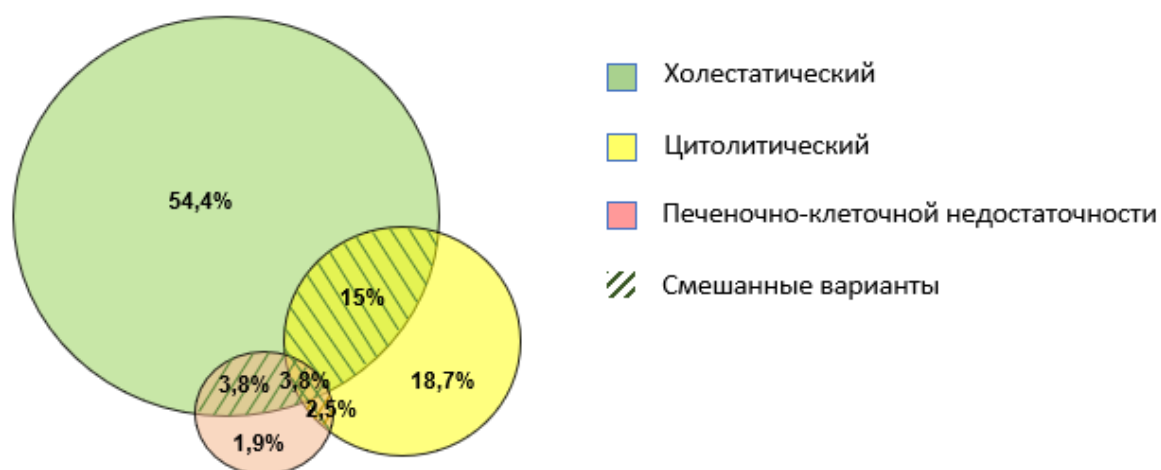


Рисунок 14 - Лабораторные типы сердечно-печеночного синдрома у больных ХСН

Повышение суррогатных маркеров цитолитического синдрома – АСТ и АЛТ, было отмечено у 64 (40%) пациентов, при этом соотношение случаев изолированного синдрома или его сочетаний с другими признаками печеночной дисфункции находилось в соотношении приблизительно 1:1. Наиболее редким «печеночным» лабораторным синдромом у больных с ХСН стала печеночно-клеточная недостаточность, диагностированная у 19 (11,8%) пациентов, чаще в сочетании с другими проявлениями сердечно-печеночного синдрома.

Сравнительная характеристика пациентов ХСН с сердечно-печеночным синдромом и без него представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных пациентов с ХСН и СПС и ХСН без СПС

Параметр	Пациенты ХСН с СПС, n=160	Пациенты ХСН без СПС, n=209	p
Возраст (лет)	70,8±11,6	76,4±9,8	0,0007
Пол: м/ж, n (%)	88 (55%) / 72 (45%)	87 (41,6%) / 122 (58,4%)	0,094
ИМТ, кг/м ²	30 [25,8; 35,6]	31,6 [27,3; 37,1]	0,153
ФК NYHA, n (%)			
II	19 (10,6%)	29 (13,9%)	0,994
III	122 (67,8%)	141 (67,5%)	
IV	39 (21,6%)	40 (19,1%)	
Стадии по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, n (%)			
I	7 (4,3%)	3 (1,4%)	0,124
IIA	43 (26,9%)	96 (45,9%)	
IIБ	96 (60%)	96 (45,9%)	
III	14 (8,8 %)	14 (6,8%)	
Асцит, n (%)	30 (18,8%)	7 (3,3%)	0,0001
Анасарка, n (%)	29 (18,1%)	7 (3,3%)	0,03

Продолжение Таблицы 15

Гепатомегалия, n (%)	132 (88,75%)	107 (51,2%)	0,001
СД 2 типа, n (%)	53 (29,4%)	59 (31,2%)	0,769
ЖКБ, n (%)	22 (13,7%)	22 (10,5%)	0,902
НАЖБП, n (%)	14 (6,7%)	18 (8,6%)	0,878
ФВ ЛЖ, %	43 [37; 53,3]	52 [42; 61]	0,003
СДЛА, мм рт.ст.	40 [24,5; 51,5]	26 [19; 39]	0,0015
АСТ, МЕ/мл	29 [22;41]	23 [19; 28]	0,0001
АЛТ, МЕ/мл	24 [17;38]	19 [15; 24]	0,003
ГГТП, МЕ/мл	46 [27; 54]	22 [19,5; 25]	0,015
Щелочная фосфатаза, МЕ/мл	212 [172; 275]	106 [98; 115]	0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	17,2 [11,9; 23,4]	11,7 [9,8; 15,1]	0,0008
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,7 [3,9; 10,7]	4,6 [3,3; 5,2]	0,003
Альбумин, г/л	39,5 [35,9; 43]	40,3 [38,6; 42]	0,369
Общий холестерин, ммоль/л	4,337 [3,4;5,5]	4,91 [3,68;5,57]	0,142
ЛПВП, ммоль/л	1,22 [0,95;1,46]	1,38 [1,1;1,7]	0,046
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,8;3,4]	2,61 [1,9;3,4]	0,923
Триглицериды, ммоль/л	1,14 [0,88;1,94]	1,28 [0,98;1,78]	0,618
МНО	1,06 [0,96;1,23]	1,03 [0,94;1,21]	0,042
Азот мочевины, ммоль/л	7,8 [6,1; 10,4]	8 [6,7; 11,4]	0,199
Креатинин, мкмоль/л	103,9 [90; 121,6]	110 [94; 121,7]	0,118
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	53,6 [44; 67,9]	49 [38,4; 57,8]	0,0058
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,3; 7,1]	6,37 [5,5; 7,8]	0,079
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [6,1; 7,8]	6,35 [5,8; 7,5]	0,602
Примечание: ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени			

Несмотря на более молодой возраст, пациенты с признаками СПС отличались более тяжелыми проявлениями ХСН в виде значимо более низких показателей ФВ ЛЖ и более выраженной легочной гипертензии, а также большей распространенностью анасарки и асцита в группе. При этом больные в группах были сопоставимы по полу, ИМТ, ФК и стадиям ХСН, частоте встречаемости СД, НАЖБП и патологии желчевыводящих путей.

У больных с сердечно-печеночным синдромом, независимо от его типа, такие лабораторные маркеры повреждения печени, как АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий билирубин и его прямая фракция и МНО, были значимо выше по сравнению с пациентами без СПС. Выявленные более высокие показатели СКФ_{СКD-EPI} пациентов с СПС, при отсутствии различий уровня креатинина в группах, обусловлены, вероятно, меньшими показателями возраста, учитываемыми в формуле расчета СКФ_{СКD-EPI}.

3.4.4. Индекс MELD-XI у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Предыдущие этапы нашего исследования показали, что у значительно числа обследованных пациентов наблюдались признаки кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов. Их сочетание было диагностировано у 143 (38,75%) пациентов и встречалось в группах с любой степенью систолической дисфункции. По нашему мнению, столь частое выявление сочетанной печеночно-почечной дисфункции у больных с ХСН, не является случайным, что позволяет нам предложить концепцию кардиогепаторенального синдрома, как более масштабного проявления межорганных взаимодействий.

В связи с этим представлялось целесообразным использование интегрального критерия, учитывающего показатели как печеночной, так и почечной дисфункции, используемого не только с целью диагностики полиорганной дисфункции у больных с ХСН, но и имеющего прогностическую ценность. И таким показателем явился индекс MELD-XI, в формуле расчета

которого используются значения креатина – маркера КРС, и общего билирубина – наиболее часто выявляемого суррогатного маркера СПС.

Несмотря на то, что исторически поражение печени и почек рассматриваются как характерные для ХСН, до настоящего времени не разработаны методы их комплексной оценки. В связи с чем нами была предпринята попытка доступными методами оценить функциональные резервы обоих органов с целью диагностики КГРС. Из целого ряда новых индексов, предпочтение было отдано индексу MELD-XI (модель конечной стадии заболеваний печени, исключая МНО), в формуле расчета которого используются значения креатинина и общего билирубина — наиболее частых суррогатных маркеров кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов

Медиана баллов по шкале MELD-XI в обследуемой когорте пациентов с ХСН составила 11,4 [8,67; 13,78], поэтому по аналогии с дизайном ранее проведенных исследований именно данное значение было использовано нами в качестве порогового для постановки диагноза кардиогепаторенального синдрома (КГРС) и оценки данных пациентов к категории потенциально высокого риска неблагоприятного исхода. Распределение баллов MELD-XI среди исследуемых пациентов показано на рисунке 15.

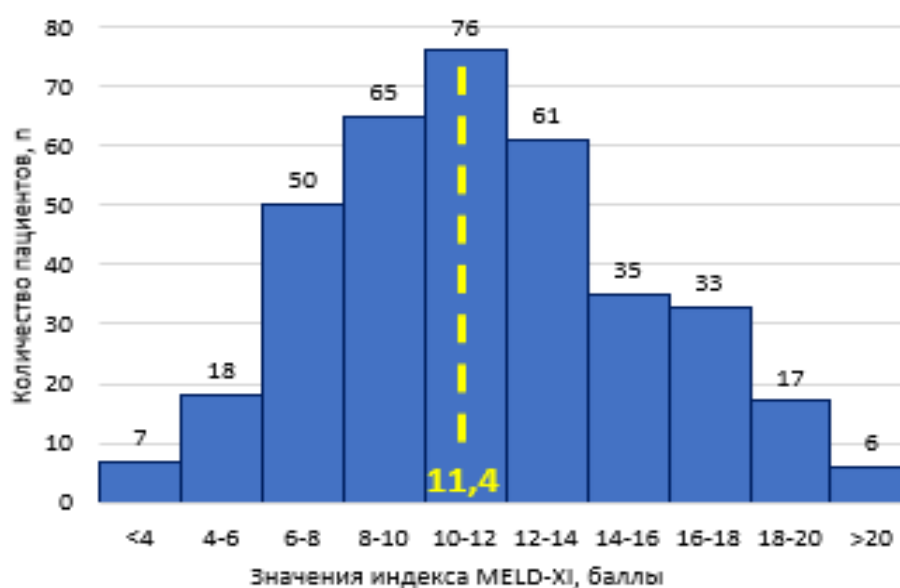


Рисунок 15 – Распределение баллов MELD-XI в обследованной когорте пациентов с ХСН

Таким образом, пациенты с индексом MELD-XI > 11,4 балла рассматривались нами как пациенты с кардиогепаторенальным синдромом (КГРС). Пациенты со значениями MELD-XI < 11,4 балла рассматривались как не имеющие КГРС.

Клиническая характеристика пациентов с высокими и низкими значениями индекса MELD-XI представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с кардиогепаторенальным синдромом и без него

Параметр	Пациенты ХСН и КГРС, n=180	Пациенты ХСН без КГРС, n=189	p
Возраст (лет)	72,3±11,2	73,1±11,1	0,605
Пол: м/ж, n (%)	120 (75%) / 60 (25%)	69(36,5%) / 120 (63,5%)	0,001
ИМТ, кг/м ²	29,1 [25,8; 34,7]	31,5 [26,6; 36,3]	0,246
ФВ ЛЖ, %	42 [37; 50]	52 [40; 60]	0,0003
ХСНсФВ, n (%)	47 (26,1%)	99 (52,3%)	0,010
ХСНунФВ, n (%)	55 (30,6%)	37 (19,6%)	
ХСНнФВ, n (%)	78 (43,3%)	53 (28,1%)	
ФК NYHA, n (%)			0,196
II	19 (10,6%)	37 (19,6%)	
III	122 (67,8%)	121 (64%)	
IV	39 (21,6%)	31 (16,4%)	
Стадии по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, n (%)			
I	6 (3,3%)	2 (1,1%)	0,003
IIA	35 (19,4%)	89 (47,1%)	
IIБ	118 (65,6%)	89 (47,1%)	
III	21 (11,7 %)	9 (4,7%)	
Асцит, n (%)	27 (15%)	10 (5,3%)	0,0025
Анасарка, n (%)	25 (13,9%)	8 (4,2%)	0,028
ГБ, n (%)	168 (93,3%)	183 (96,8%)	0,267

Продолжение Таблицы 16

ОИМ в анамнезе, n (%)	86 (47,8%)	105 (55,6%)	0,308
НРС, n (%), в т.ч.	137 (76,1%)	110 (58,2%)	0,009
Пароксизмальная ФП	50 (27,8%)	37 (19,6%)	0,141
Постоянная ФП	87 (42,3%)	43 (23,8)	0,028
СД 2 типа, n (%)	53 (29,4%)	59 (31,2%)	0,848
ЖКБ, n (%)	22 (12,5%)	22 (11,7%)	0,896
НАЖБП, n (%)	12 (6,7%)	20 (10,5%)	0,362
Пневмония, n (%)	74 (41,1%)	72 (38,1%)	0,720
Анемия, n (%)	43 (23,9%)	34 (17,9%)	0,342
Индекс коморбидности Charlsona, Me [Q1; Q3]	11,8 [10,3; 13,4]	11,7 [10,1; 13,2]	0,739
dНПВ	22 [19; 23]	20 [19; 21,25]	0,571
Гемоглобин, г/л	133 [123; 144]	138 [121; 148]	0,605
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,45 [4,2; 4,9]	4,7 [4,3; 4,9]	0,085
Азот мочевины, ммоль/л	8,6 [7,1; 11,9]	7,15 [5,7; 8,9]	0,001
Креатинин, мкмоль/л	118,3 [10; 139,9]	94,7 [86; 108,7]	0,0003
СКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	46,4 [36,9; 56,8]	57,3 [47,5; 70,6]	0,0007
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,3; 7,1]	6,1 [5,5; 7,7]	0,306
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [6,1; 8]	6,5 [5,9; 7,5]	0,693
Общий холестерин, ммоль/л	3,97 [3,3; 5]	5,01 [3,97; 5,9]	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,16 [0,88; 1,45]	1,32 [1,1; 1,65]	0,048
ЛПНП, ммоль/л	2,35 [1,8; 2,9]	2,89 [1,85; 3,6]	0,049
ЛПОНП, ммоль/л	0,52 [0,4; 0,8]	0,63 [0,42; 0,88]	0,349
Триглицериды, ммоль/л	1,07 [0,87; 1,78]	1,35 [0,93; 1,96]	0,058
МНО	1,14 [0,97; 1,47]	1,01 [0,94; 1,16]	0,008
ПТИ, сек	67,4 [47,1; 88,3]	87,6 [69,5; 107,8]	0,002
MELD-XI, баллы	13,5 [12,4; 15,9]	8,7 [7,1; 10,1]	0,0001

Продолжение Таблицы 16

Терапия, получаемая на момент включения в исследование			
иАПФ, n (%)	68 (37,6%)	95 (50,3%)	0,218
БРА, n (%)	85 (47,2%)	62 (32,9%)	0,189
БАБ, n (%)	132 (72,9%)	109 (57,7%)	0,090
АМКР, n (%)	113 (62,4%)	93 (49,4%)	0,115
Петлевые диуретики, n (%)	151 (83,5%)	120 (63,6%)	0,040
ТД, n (%)	19 (10,6%)	25 (13,4%)	0,876
иНГКТ-2, n (%)	49 (27%)	58 (30,9%)	0,714
Дигоксин, n (%)	38 (21,2%)	39 (20,6%)	0,815
Статины, n (%)	62 (34,1%)	68 (36%)	0,654
Амиодарон, n (%)	23 (12,9%)	29 (15,5%)	0,762
Соталол, n (%)	11 (5,9%)	23 (12,3%)	0,256
Антиагреганты, n (%)	68 (37,6%)	95 (50,3%)	0,188
ПОАК, n (%)	94 (51,7%)	68 (36,1%)	0,208
БКК, n (%)	26 (14,4%)	43 (22,6%)	0,233

Примечание: АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ГБ – гипертоническая болезнь, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, иАПФ – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иНГКТ-2 – Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, НРС – нарушения ритма сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ПТИ – протромбиновый индекс, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СД – сахарный диабет, ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП – фибрилляция предсердий, dНПВ – диаметр нижней полой вены

Пациенты с высоким и низким баллом MELD-XI не имели значимых отличий по возрасту, но различались гендерным составом – группа с КГРС на 75% была представлена мужчинами, в то время как в группе без него более 60% пациентов были женщинами.

Анамнестически группа с высоким баллом MELD-XI имела незначимо более высокую распространенность неишемической природы ХСН и фибрилляции предсердий по сравнению с группой с низким баллом MELD-XI.

Пациенты с КГРС отличались более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН. В то время как около 50% пациентов с низким баллом MELD-XI имели признаки ХСН I-IIА стадии, у 77,3% пациентов с высокими показателями индекса MELD-XI была диагностирована ХСН IIБ-III ст. по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко. Также почти в 4 раза чаще у больных с КГРС выявлялись клинические и инструментальные признаки задержки жидкости в виде асцита и анасарки ($p < 0,028$), в связи с чем в этой группе была выше частота использования петлевых диуретиков. Показательно, что различий функциональной активности пациентов по ФК NYHA в группах с КГРС и без него выявлено не было.

Хотим обратить внимание, что пациенты в группе высоких значений шкалы MELD-XI отличались значимо более низкими показателями ФВ ЛЖ, более тяжелым клиническим течением ХСН и большей частотой использования петлевых диуретиков, что позволяет расценивать индекс MELD-XI не только как диагностический маркер КГРС, но и как суррогатный критерий оценки степени тяжести ХСН.

Значения ИМТ не имели значимых различий у пациентов с высокими и низкими баллами шкалы MELD-XI. Проведение корреляционного анализа между значениями веса и ИМТ с баллами шкалы MELD-XI выявило незначимые, но отрицательные взаимосвязи ($r = -0,215$, $p > 0,05$ при индексе MELD-XI $> 11,4$ и $r = -0,139$, $p > 0,05$ при индексе MELD-XI $< 11,4$) что позволяет и исключить влияние ожирения на значения данного маркера (Рисунок 16).

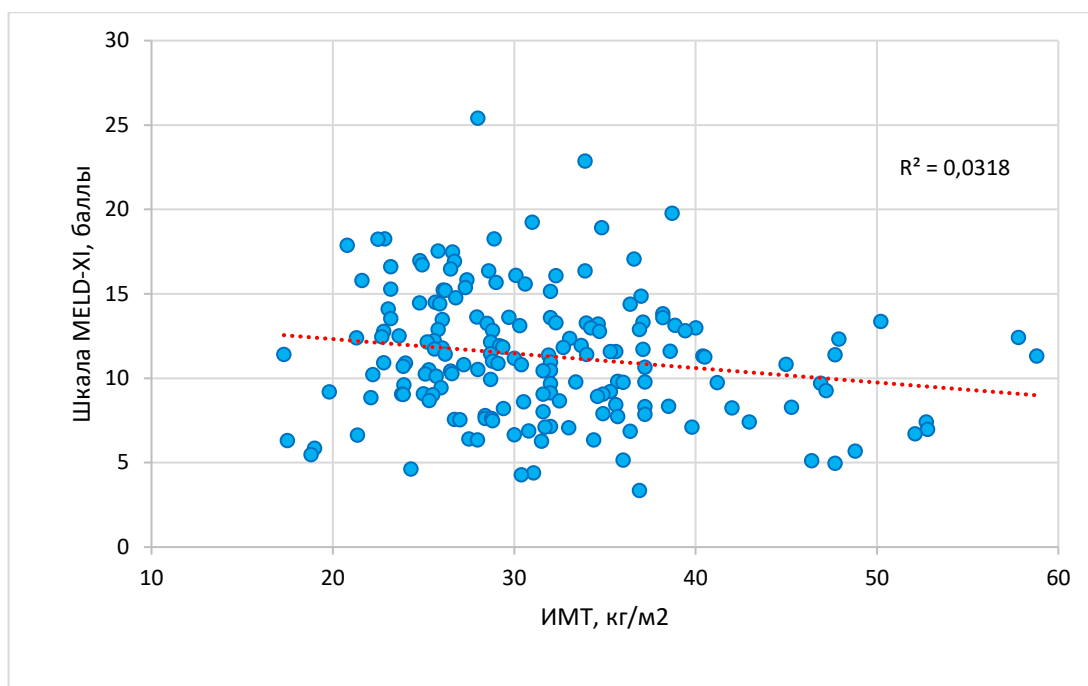


Рисунок 16 – Корреляции значений ИМТ и индексов MELD-XI в общей когорте пациентов с ХСН

Сравнительный анализ распространенности в группах неосложненной желчнокаменной болезни и НАЖБП, проведенный для исключения влияний сопутствующей патологии печени и желчевыводящих путей на значения индекса MELD-XI, показал отсутствие значимых различий в группах (Таблица 19).

В связи с тем, что артериальная гипертензия, ожирение, СД 2 типа и дислипидемия, широко распространенные среди пациентов в нашем исследовании, являются доказанными факторами риска НАЖБП, нашим больным требовалось исключение данной патологии, как причины высоких значений индекса MELD-XI. Для этого у 40 пациентам с высокими баллами MELD-XI была дополнительно изучена рентгенологическая плотность печени по данным мультиспиральной компьютерной томографии с применением компьютерной обработки изображений на выявление соответствий с параметрами шаблона «стеатоз печени». Показатели рентгенологической плотности печени у обследованных пациентов находились в интервале нормальных значений рентгенологической плотности и не соответствовали шаблонным параметрам фантома «стеатоз печени». Косвенных признаков стеатоза печени в виде снижения ее рентгенологической плотности ниже

плотности селезенки, внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен у всех обследованных больных выявлено не было.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что высокие значения шкалы MELD-XI у обследованных пациентов следует рассматривать не как признак НАЖБП, а как проявление гемодинамических расстройств в рамках нарушения венозного возврата и висцеральной гиперемии, обусловленной ХСН, а также прогрессированием фибротических процессов, сопровождающихся развитием синдромов холестаза, цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности.

Также было выявлено большое количество различий лабораторных данных между двумя группами пациентов. Так, группа с высокими баллами MELD-XI имела значимо более высокие показатели креатинина сыворотки, азота мочевины и общего и прямого билирубина, протромбинового индекса и МНО, в то время уровни триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП были ниже, по сравнению с группой с низкими баллами MELD-XI.

С учетом того, что в формуле расчета MELD-XI используются биохимических маркеров повреждения печени (общий билирубин) и почек (креатинин), а также значимых различий других суроргатных маркеров печеночно-почечного повреждения у больных с ХСН в подгруппе пациентов с высокими значениями шкалы MELD-XI, было принято решение считать значения индекса MELD-XI > 11,4 балла диагностический критерий кардиогепаторенального синдрома.

3.4.4.1. Оценка риска повышения индекса MELD-XI у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Рассматривая индекс MELD-XI как интегральный показатель печеночно-почечной дисфункции у больных ХСН, нельзя не учитывать тот факт, что при его расчете используются показатели, находящиеся в обратных взаимосвязях с рядом клинико-anamnestических характеристик пациентов. Так определяющими

факторами в развитии КРС являются длительность и тяжесть артериальной гипертензии и сахарного диабета, а также пол и возраст пациентов, в то время как лабораторные проявления СПС оказались прямо зависящими от степени тяжести ХСН и обратно – от ИМТ и возраста пациента. С целью определения влияния различных клинико-антропометрических, функциональных и лабораторных показателей на повышение индекса MELD-XI у больных с ХСН нами был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ.

По результатам однофакторного регрессионного анализа основными независимыми значимыми факторами повышения индекса MELD-XI и факторами риска КГРС являются признаки тяжелого течения ХСН в виде легочной гипертензии и снижения ФВ ЛЖ <40%, а также IIБ-III стадий ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, но не ФК NYHA (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска повышения индекса MELD-XI у больных с ХСН

Факторы риска	RR*	95% ДИ*	p
Возраст >75 лет	1,001	0,975-1,03	0,916
Мужской пол	2,705	1,483-4,933	0,001
ИМТ >35 кг/м ²	0,967	0,929-1,01	0,093
СД 2 типа	0,838	0,443-1,58	0,585
IIБ-III ст. ХСН по Н.Д.Стражеско-В.Х. Василенко	2,224	1,358-3,64	0,001
ФК NYHA	1,537	0,952-2,48	0,078
ФВ ЛЖ<40%	1,048	1,02-1,077	<0,001
СДЛА >35 мм рт.ст.	1,019	1,002-1,037	0,029
Примечания: Здесь и далее * RR – Risk Ratio, ДИ – доверительный интервал			

Показательным является зависимость баллов шкалы MELD-XI от пола пациентов, чего не наблюдалось при оценке риска СПС, а также отсутствие значимого влияния таких потенциальных факторов риска как СД 2 типа и ожирение.

При проведении многофакторного регрессионного анализа в модель были включены переменные, показавшие свою значимость по результатам однофакторного анализа (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты многофакторной регрессии Кокса по оценки риска выявления КГРС на основании повышения индекса MELD-XI у больных с ХСН

Факторы риска	OR*	95% ДИ	p
Мужской пол	2,18	1,125-4,22	0,021
ФВ ЛЖ	0,972	0,944-1	0,054
Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко **	1,961	1,169-3,29	0,011

Примечания: * OR – Odds Ratio, ДИ – доверительный интервал
 ** Категориальным переменным присваивались числовые значения: I стадия – 1, IIА – 2, IIБ – 3, III – 4

Результаты многофакторной логистической регрессии выявили, что принадлежность к мужскому полу увеличивало риски высоких значений шкалы MELD-XI более, чем в 2 раза (ОШ 2,18, 95% ДИ 1,125-4,22, $p = 0,021$), а клинические признаки IIБ-III стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко – почти вдвое (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,169-3,29, $p = 0,011$). При этом влияние величины СДЛА оказалось незначимым, а значимость влияния ФВ ЛЖ имела пограничный уровень ($p=0,054$)

На основании многофакторного регрессионного анализа с применением алгоритма машинного обучения (МО) была построена модель логистической регрессии, в которую включались переменные, показавшие наиболее значимый вклад в развитие изучаемого исхода, которая описывается формулой:

$$p = 1/(1+e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,0363 - 0,0288 * X_{\text{ФВ ЛЖ}} + 0,6736 * X_{\text{СТАДИЯ ХСН}} + 0,7791 * X_{\text{ПОЛ}}$$

где p – риск выявления повышенных значений шкалы MELD-XI > 11,4 балла,
 e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828,

$X_{\text{СТАДИЯ ХСН}}$ – стадия ХСН в виде числового значения, присвоенного категориальным переменным: I стадия – 1, IIА – 2, IIБ – 3, III – 4,

$X_{\text{ФВ ЛЖ}}$ – числовое значение ФВ ЛЖ в %,

$X_{\text{ПОЛ}} = 1$ у мужчин и $= 0$ у женщин,

Показательно, что риски повышенных значений шкалы MELD-XI, соответствующие полиорганной печеночно-почечной дисфункции, увеличивались у лиц мужского пола и были обратно пропорциональны величине ФВ ЛЖ. Также обращает на себя внимание феномен увеличения риска полиорганной дисфункции по мере увеличения стадии ХСН.

Для оценки специфичности и чувствительности данной прогностической модели был проведен ROC-анализ (Рисунок 17)

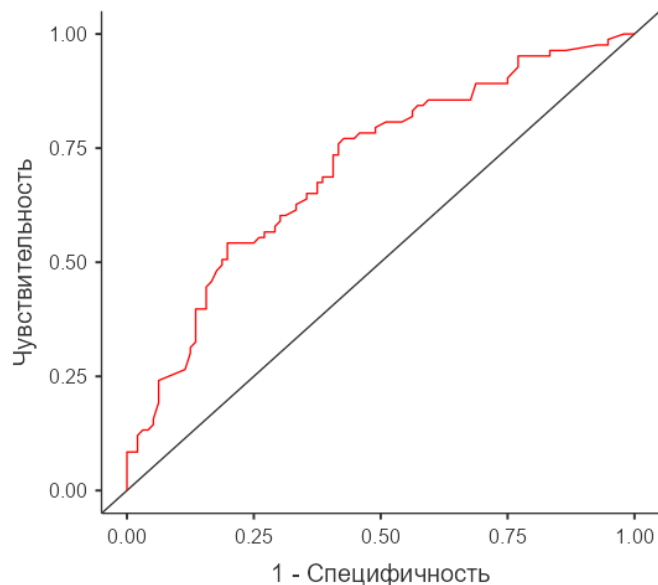


Рисунок 17 – ROC-анализ оценки специфичности и чувствительности модели оценки риска повышенных значений шкалы MELD-XI

Таким образом, по данным ROC-анализа чувствительность модели составила 65,1%, специфичность – 64,6%, диагностическая эффективность – 64,8%. AUC модели =0,707.

Пороговое значение логистической функции p составило 0,48 (Рисунок 18).

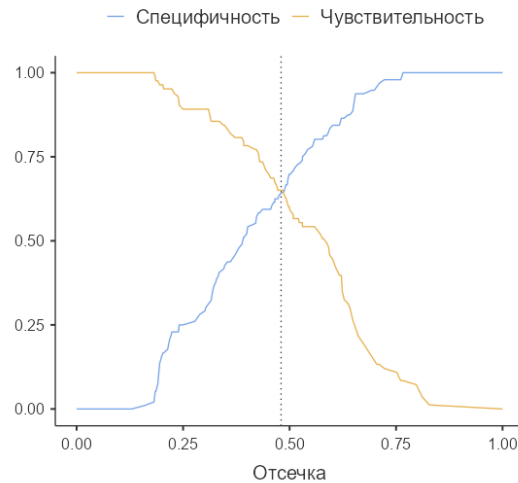


Рисунок 18 – Пороговое значение логистической функции p

При $p \geq 48\%$ прогнозировалась высокая вероятность значений шкалы MELD-XI $> 11,4$ балла.

Таким образом, индекс MELD-XI представляется простым и информативным критерием постановки диагноза полиорганной печеночно-почечной дисфункции у больных с ХСН или кардиогепаторенального синдрома. Согласно результатам проведенного нами одно- и многофакторного регрессионного анализа, наряду с мужским полом, основными факторами, приводящими к повышению индекса MELD-XI, явились признаки тяжелой ХСН в виде IIБ-III стадий и снижение ФВ ЛЖ. Влияния получаемой пациентами терапии выявлено не было. Оценка прогностической значимости индекса MELD-XI будет рассмотрена в дальнейшем.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С целью оценки структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы пациентам проведено комплексное обследование по принципу «от сердца до капилляров», включающее исследование параметров внутрисердечной гемодинамики и состояние МКЦ по модернизированному протоколу, предложенному рабочей группой Королева А.И., Драпкиной О.М. и соавт. [306].

4.1. Показатели эхокардиографии у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Скрининговая оценка структурно-функционального состояния миокарда у больных ХСН проводилась с использованием метода трансторакальной ЭхоКГ. Именно эхокардиографическое определение величины ФВ ЛЖ легло в основу выделения групп, изучаемых в ходе исследования.

Во всех исследуемых группах наблюдались значимые отклонения большинства ЭхоКГ-показателей от референсных значений, предложенных Американским эхокардиографическим обществом и Европейской эхокардиографической ассоциацией [277, 307, 308] (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели ЭхоКГ у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Параметр	Норма	ХСНсФВ	ХСНпрФВ,	ХСНнФВ	р
ФВ ЛЖ, %	>50%	58,5 [54;62]	43,5 [41;47]	34 [30;37,5]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0005$

Продолжение Таблицы 19

КДР ЛЖ, мм	47±4	46,5 [43;49,5]	50 [44;54]	53[50;56,5]	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,03
КСР ЛЖ, мм	33±5	30 [29;31]	39 [33;42]	44 [40;47]	p ₁₋₂ <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,005
КДО ЛЖ, мл	м: 65-193; ж: 59-136	103 [88;115]	119 [95;161]	134 [93;152]	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,12 p ₂₋₃ =0,73
КСО ЛЖ, мл	м: 22-58; ж: 19-49	41 [38,8;47,5]	70 [43;94,5]	96 [61;105,5]	p ₁₋₂ <0,003 p ₁₋₃ <0,0003 p ₂₋₃ <0,11
УО, мл	70-80	71 [64,8;72]	67 [61;71]	53 [40;61]	p ₁₋₂ =0,57 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ <0,0001
МЖП, мм	6-10	12 [10;13]	12 [11,5;13,5]	12 [10;13]	p ₁₋₂ =0,48 p ₁₋₃ =0,08 p ₂₋₃ =0,14
ЗСЛЖ, мм	6-10	11 [10;13]	10 [9;12]	10 [9;11,5]	p ₁₋₂ =0,39 p ₁₋₃ =0,07 p ₂₋₃ =0,26
ИММ ЛЖ, г/м ²	м: 49-115; ж: 43-95	104 [77;114]	101 [96;110]	124 [117;140]	p ₁₋₂ =0,77 p ₁₋₃ =0,15 p ₂₋₃ =0,02
Объем ЛП, мл	18-58	68,5 [62,5; 85,7]	79 [71; 101]	91 [73; 99]	p ₁₋₂ =0,041 p ₁₋₃ =0,0069 p ₂₋₃ =0,43

Продолжение Таблицы 19

макс СДЛА, мм рт.ст.	<25	23 [19;35]	41,5 [24;49]	46,5 [36;59]	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,041$
dНПВ, мм	<17	20 [19;21]	23 [19;26]	22 [20;23]	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,463$
Срединный ПЗР ПЖ, мм	27-33	31 [30; 32]	39 [33; 41]	39 [38; 41]	$p_{1-2}<0,002$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,27$
ФВ ПЖ, %	32-60%	67 [60; 68]	57 [57;63,5]	57 [48; 63,5]	$p_{1-2}=0,023$ $p_{1-3}=0,0025$ $p_{2-3}=0,18$
TAPSE, мм	≥ 17	19 [17,8;20]	19 [18;20]	18 [13;20]	$p_{1-2}=0,89$ $p_{1-3}=0,51$ $p_{2-3}=0,22$

Примечания: ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ПЖ – правый желудочек, ПЗР – передне-задний размер, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, УО – ударный объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка, dНПВ – диаметр нижней полой вены, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) - амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана

При изучении особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса было установлено, что наряду с ожидаемыми значимыми различиями величины ФВ ЛЖ в описываемых группах пациентов, наблюдались значимые различия преимущественно систолических линейных и объемных показателей ЛЖ (таблица 19).

Линейные размеры и объемные показатели ЛЖ увеличивались по мере снижения систолической функции ЛЖ. Если значения КСР и КСО ЛЖ в группе ХСНсФВ находился в пределах нормальных значений, то у больных ХСНунФВ и ХСНнФВ они были значимо выше ($p < 0,05$).

Несколько иные особенности были отмечены при анализе показателей диастолической функции. КДО и КДР у больных всех групп значимо превышали референсные значения. При этом была выявлена лишь тенденция к прогрессивному увеличению значений КДО и КДР ЛЖ по мере снижения ФВ ЛЖ ($p > 0,05$).

Увеличение систолических и диастолических объемных показателей является отражением прогрессирующего дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у больных ХСН.

Во всех группах пациентов с ХСН, обусловленной гипертонической болезнью и/или ИБС наблюдались признаки гипертрофии ЛЖ, проявлявшиеся увеличением толщины межжелудочковой перегородки до 12 [10;13,5] мм и массы миокарда ЛЖ. Причем, значимых различий данных параметров между группами пациентов с ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ выявлено не было. Индекс массы миокарда не имел значимых различий между группами ХСНсФВ и ХСНунФВ, в то время как у пациентов ХСНнФВ этот показатель достиг достоверно более высоких значений.

Увеличение линейных и объемных систолических и диастолических показателей при отсутствии прогрессивного увеличения толщины стенок является характерным проявлением эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, характерной для пациентов с длительным анамнезом ГБ, составляющих до более 93% пациентов, включенных в исследование.

Наряду с признаками ремоделирования ЛЖ, выявленного по данным ЭхоКГ, во всех трех группах отмечались признаки ремоделирования предсердий. Уже у больных ХСНсФВ объем ЛП 68,5 [62,5; 85,7] мл превышал референсные значения. В группе ХСНунФВ объем ЛП составлял 79 [71; 101] мл, а в группе ХСНнФВ достигал 91 [73; 99] мл, что значимо больше по сравнению с ХСНсФВ ($p < 0,05$).

Показатели структурно-функционального состояния ПЖ у больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ имели определенные особенности: У больных ХСНсФВ большинство параметров находилось в пределах референсных значений, в то время как у больных ХСН с ФВ ЛЖ <50% наблюдались как отклонение от нормативных показателей, так и значимые различия с показателями с больными ХСНсФВ.

Линейные размеры ПЖ – срединный передне-задний размер (срПЗР ПЖ) в группе пациентов с ХСНсФВ составил 31 [30; 32] мм и находился в пределах референсных значений. В группах пациентов с ХСНунФВ и ХСНнФВ наблюдалось статистически значимое увеличение срПЗР ПЖ как по сравнению с нормой, так и по сравнению с группой пациентов с ХСНсФВ ($p < 0,05$). При этом значимых различий величины срПЗР ПЖ в группе больных с ХСНунФВ (39 [33; 41] мм) и ХСНнФВ (39 [38; 41] мм) выявлено не было ($p = 0,27$).

ФВ ПЖ была сопоставима в группа пациентов с ХСНунФВ (57 [57;63,5]%) и ХСНнФВ (57 [48; 63,5]%, $p = 0,18$), но была значимо ниже сравнению с группой пациентов с ХСНсФВ – 67 [60; 68]% ($p = 0,023$ и $p = 0,0025$ соответственно).

Среднее систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с ХСН всех групп были превышало нормальные значения, при этом выраженность данных изменений значимо и прогрессивно возрастало от 23 [19;35] мм рт.ст., в группе ХСНсФВ до 41,5 [24;49] мм рт.ст. в группе ХСНунФВ и 46,5 [36;59] мм рт.ст. в группе ХСНнФВ ($p < 0,05$ для всех сравнений).

Также обращает на себя внимание статистически значимое различие систолического давления в легочной артерии (максСДЛА) во всех трех группах ($p = 0,019$), что характеризует увеличение тяжести кардиопульмонального синдрома и присоединение правожелудочковой дисфункции по мере ухудшения сократительной способности ЛЖ.

Показатели диаметра нижней полой вены (НПВ) у больных во всех группах превышали значения нормы. При этом у больных ХСНсФВ медианные значения диаметра НПВ составили 20 [19;21] мм, что было значимо меньше по сравнению с

больными с ФВ ЛЖ $<50\%$ ($p < 0,013$). Достоверных различий диаметра НПВ в группах ХСНунФВ и ХСНнФВ выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ прослеживались особенности структурно-функционального ремоделирования различных отделов сердца. У больных ХСНсФВ линейные размеры (КДР, КСР) и объемы ЛЖ (КДО, КСО, УО), а также ФВ ЛЖ и ПЖ оставались сохранными, тогда как в группе пациентов с ХСНунФВ наряду с умеренным снижением ФВ ЛЖ наблюдалось нарушение систолических линейных и объемных показателей (КСР, КСО, УО) при относительной сохранности диастолических размеров и объемов (КДО и КДР) ЛЖ, а также выявлялись признаки структурно-функционального ремоделирования ПЖ в виде его дилатации и снижения ФВ со значительным увеличением СДЛА. Для ХСНнФВ была характерна дилатация ЛЖ с увеличением КДР, КСР, КДО и КСО и закономерным значительным снижением ФВ ЛЖ, а также признаки дилатации и систолической дисфункции ПЖ и высоких значений СДЛА.

В качестве одного из факторов ремоделирования правых отделов сердца и появление признаков бивентрикулярной ХСН у больных с исходными этиологическими факторами левожелудочковой ХСН – гипертонической болезнью и ИБС – следует рассматривать увеличение СДЛА, наблюдаемое во всех группах пациентов с ХСН. Обращал на себя внимание тот факт, что повышение СДЛА наблюдалось уже в группе пациентов с ХСНсФВ, что требует дальнейшего изучения возможных патофизиологических механизмов развития данного феномена, в том числе учета роли сопутствующей патологии, в т.ч. ожирения, наличия СОАС, хронических бронхообструктивных заболеваний, а также внебольничной пневмонии.

Интерес представляют также структурно-функциональные изменения не только желудочков, но и предсердий, а именно увеличение объема ЛП, выявляемое в том числе у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

По данным ЭхоКГ у больных ХСНунФВ и ХСНнФВ выявлены признаки выраженного структурно-функционального ремоделирования ЛЖ в виде расширения полостей сердца и умеренного и выраженного снижения ФВ.

Наблюдаемое у большинства пациентов повышение СДЛА можно расценивать как начальный этап становления бивентрикулярной ХСН, наблюдаемый при сохраненной систолической функции ЛЖ.

4.2. Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН и кардиоорганными синдромами

4.2.1. Показатели эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом

Сравнительный анализ эхокардиографических характеристик в общей когорте больных ХСН и ВП не выявил значимых различий величины ФВ ЛЖ и ФВ ПЖ, а также показателей систолического и диастолического объема по сравнению с пациентами без ВП (Таблица из 3.5.1). В то же время у больных с ВП отмечены значимо более высокие показатели СДЛА по сравнению с пациентами без ВП (Рисунок 19).

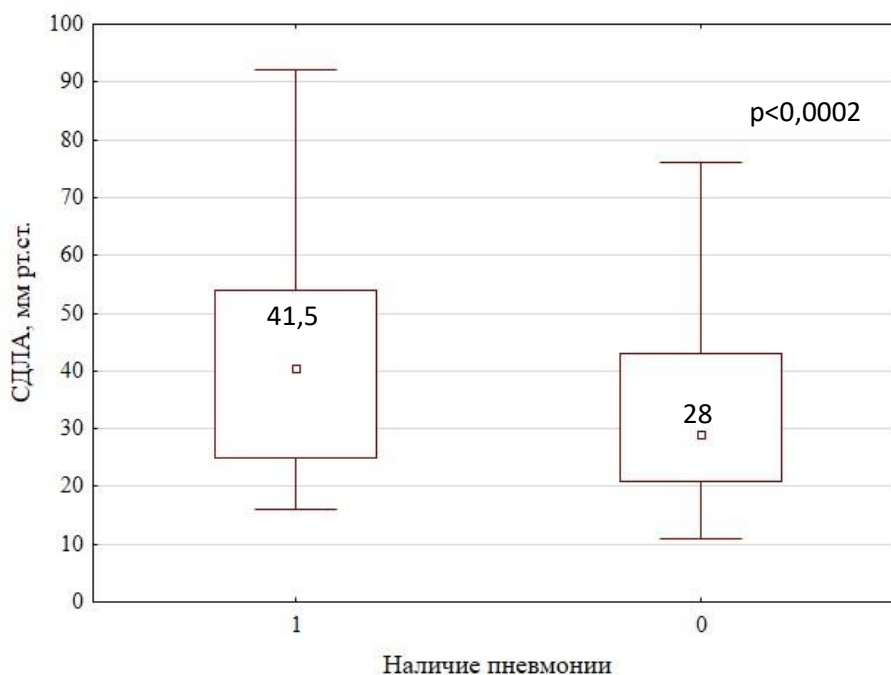


Рисунок 19 – Значения СДЛА у больных с ХСН кардиопульмональным синдромом (1) и без него (0)

Детальный анализ значений СДЛА у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ выявил аналогичные закономерности в подгруппах пациентов с ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ (Таблица 20).

Таблица 20 - Показатели СДЛА у больных кардиопульмональным синдромом и без него у пациентов с разной степенью систолической дисфункции

Кардиопульмональный синдром	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ	p _{1,2,3}
Имеется	33 [25; 41]	45 [31; 49]	49 [38; 64]	0,027
Отсутствует	26 [20; 29]	38 [29; 43,7]	43 [25; 52]	0,014
p	0,019	0,035	0,018	

На основании полученных данных, можно сделать вывод, что СДЛА является единственным эхокардиографическим показателем, имеющим значимые различия у пациентов с ХСН и ВП и без нее у больных, независимо от степени тяжести систолической дисфункции.

4.2.2. Показатели эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиогепаторенальным синдромом

У больных с кардиогепаторенальным синдромом по данным эхокардиографии отмечались более значимые признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров пациентов ХСН с КГРС и без него

Параметр	Пациенты ХСН и КГРС, n=180	Пациенты ХСН без КГРС, n=189	p
ФВ ЛЖ, %	42,5 [37; 50]	52 [40; 60]	0,0005

Продолжение Таблицы 21

КДР ЛЖ, мм	49,5 [45;53]	52 [47;58]	0,22
КСР ЛЖ, мм	35 [31;37]	39 [33;42]	0,09
КДО, мл	98,6 [82,2; 138]	108 [85; 116]	0,290
КСО, мл	49 [41; 85,5]	42 [35; 64,5]	0,148
УО, мл	68 [62;72]	70 [65;74]	0,72
МЖП, мм	12 [11;13,5]	12 [11;13]	0,85
ЗСЛЖ, мм	10 [9;12]	11 [10;13]	0,39
ИММ ЛЖ, г/м ²	102 [98;111]	104 [89;114]	0,42
ПЗР ЛП, мм	42 [40; 46]	38 [36; 41,5]	0,047
Объем полости ЛП, мл	89 [69; 103]	71 [67,5; 79,5]	0,029
СДЛА, мм рт.ст.	39 [25; 49,9]	30 [21; 44]	0,063
dНПВ, мм	22 [19; 23]	21 [19; 22]	0,514
ФВ ПЖ, %	62 [57; 67]	58,5 [52; 67]	0,603
макс СДЛА, мм рт.ст.	39 [25; 49,9]	30 [21; 44]	0,063
dНПВ, мм	22 [19; 23]	20 [19; 21,25]	0,571
Срединный ПЗР ПЖ, мм	36 [32; 40]	34 [33; 38]	0,112
ФВ ПЖ, %	62 [57; 67]	58,5 [52; 67]	0,603
ТАРСЕ, мм	19 [18;20]	19 [17;20]	0,701
Примечания: сокращения те же, что в Таблице 19			

По данным ЭхоКГ пациенты с высокими значениями индекса MELD-XI также отличались значимо более низким уровнем ФВ ЛЖ и большими линейными и объемными размерами левого предсердия ($p < 0,05$), при отсутствии существенных различий в систолических и диастолических объемах ЛЖ и ФВ ПЖ. По данным модифицированного протокола ультразвуковой оценки застоя в печени VExUS диаметр нижней полой вены в группе с КГРС был несколько больше, чем без него, однако различия не достигали уровня значимости ($p > 0,05$).

Признаки ремоделирования левых камер сердца у больных с КГРС выражались значимо более низкими показателями ФВ ЛЖ и большими размерами ЛП ($p < 0,05$), что является косвенным признаком диастолической дисфункции ЛЖ. Также в группе пациентов с кардиогепаторенальным синдромом наблюдались признаки более выраженной легочной гипертензии ($p = 0,02$), при отсутствии существенных различий в систолических и диастолических объемах ЛЖ и ФВ ПЖ. По данным модифицированного протокола ультразвуковой оценки застоя в печени VExUS диаметр нижней полой вены в группе с высокими индексами MELD-XI был несколько больше, чем у больных с низкими баллами, однако различия не достигали уровня значимости ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ выявил значимые связи умеренной силы между значениями индекса MELD-XI и величиной ФВ ЛЖ у больных в общей когорте пациентов с ХСН (Рисунок 20).

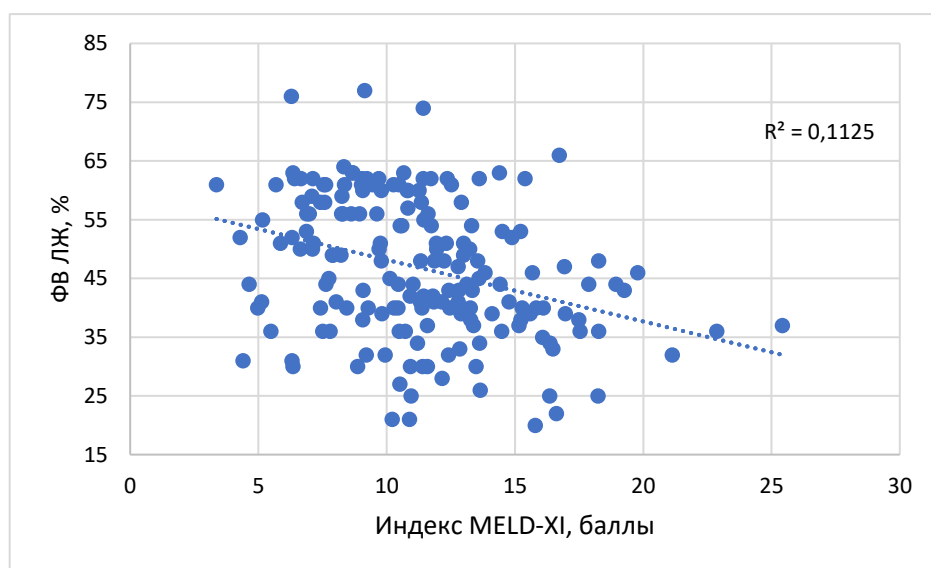


Рисунок 20 – Корреляции ФВ ЛЖ и индекса MELD-XI у пациентов с ХСН

Выявленные корреляционные взаимосвязи прослеживались лишь в подгруппе пациентов с высокими показателями шкалы MELD-XI ($r = -0,29$, $p < 0,05$). У больных со значениями шкалы MELD-XI $< 11,4$ балла сила связи не достигала уровня значимости ($r = -0,14$, $p > 0,05$).

Таким образом, наличие признаков полиорганной дисфункции у больных ХСН было ассоциировано с нарушениями параметров внутрисердечной гемодинамики. У пациентов с ХСН и кардиопульмональным синдромом отмечены значимо более высокие уровни СДЛА при отсутствии различий других показателей. В то время как пациенты с кардиогепаторенальным синдромом, диагностированным на основании уровня индекса MELD-XI >11,4 балла, отличались значимо более низкими показателям ФВ ЛЖ и большими размерами ЛП и тенденцией к более высоким значениям СДЛА и диаметра нижней полой вены.

4.2.3. Оценка риска выявления сердечно-печеночного синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Если факторы риска развития КРС хорошо известны, то в связи с недостаточным вниманием, уделяемым сердечно-печеночному синдрому, как проявлению полиорганной дисфункции у больных ХСН, клинические и анамнестические предрасполагающие факторы до конца не изучены. Для оценки влияния различных клинико-антропометрических, функциональных и лабораторных показателей на возможность развития СПС у больных с ХСН нами был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ.

На основании данных однофакторного регрессионного анализа установлено, что независимыми значимыми факторами наличия СПС у больных ХСН являются ФВ ЛЖ <40% и возраст пациентов менее 75 лет (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска развития СПС у больных с ХСН

Факторы риска	RR*	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	0,950	0,920-0,980	0,002
Мужской пол	1,705	0,913-3,186	0,09
ИМТ >35 кг/м ²	0,970	0,932-1,009	0,14
Артериальная гипертензия	0,24	0,029-1,977	0,19

Продолжение Таблицы 22

НАЖБП	1,09	0,36-3,29	0,87
ПБ-III ст. по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко	1,451	1,12-2,36	0,013
ФК NYHA	0,998	0,611-1,63	0,91
ФВ ЛЖ >40%	0,958	0,932-0,986	0,03

Также отмечено увеличение риска выявления сердечно-печеночного синдрома у больных с более тяжелыми стадиями ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, но не ФК NYHA. По результатам однофакторного регрессионного анализа также не было выявлено значимого влияния на наличие сердечно-печеночного синдрома у больных ХСН таких факторов как мужской пол, ИМТ, наличие НАЖБП в анамнезе.

В дальнейшем для проведения многофакторного регрессионного анализа было построено 2 модели, которые включали базовые клиничко-антропометрические показатели, а также инструментальные (ФВ ЛЖ) и клинические (стадия по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко) и критерии тяжести ХСН (Таблицы 23 и 24 соответственно).

Таблица 23 – Результаты многофакторной регрессии Кокса по оценке риска наличия у больных с ХСН сердечно-печеночного синдрома (модель 1)

Факторы риска	OR	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	0,939	0,904-0,976	0,001
ИМТ > 35 кг/м ²	0,947	0,902-0,994	0,029
ФВ ЛЖ <40%	1,034	1,002-1,067	0,036

При проведении многофакторной логистической регрессии показано увеличение рисков выявления СПС у больных с ХСН у лиц относительно молодого возраста с более низкими показателями ФВ ЛЖ и ИМТ.

Включение в модель такого важного клинического показателя как стадия ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко подтвердило независимую роль данного показателя как фактора риска СПС у больных ХСН (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты многофакторной регрессии Кокса по оценке риска наличия у больных с ХСН сердечно-печеночного синдрома (модель 2)

Факторы риска	OR	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	0,922	0,886-0,959	<0,001
ИМТ > 35 кг/м ²	0,913	0,865-0,963	<0,001
Стадия по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко*	2,072	1,155-3,718	0,015

Примечания: * категориальным переменным, обозначающим стадию ХСН, присвоены количественные значения: I стадия – 1, IIА стадия – 2, IIБ стадия – 3, III стадия – 4
OR – Odds Ratio, ДИ – доверительный интервал

Следует отметить, что значимость стадии ХСН в оценке риска наличия СПС (ОШ 2,076, 95%ДИ 1,155-3,718, p=0,015) была выше по сравнению с величиной ФВ ЛЖ (ОШ 1,034, 95%ДИ 1,002-1,067, p=0,036).

Таким образом, по данным многофакторного анализа факторами риска наличия у больных ХСН сердечно-печеночного синдрома любого типа, являются возраст <75 лет (ОШ 1,065, 95% ДИ 1,025-1,106, p=0,001), ИМТ <35 кг/м² (ОШ 1,095, 95% ДИ 1,038-1,156, p=0,001), ФВ ЛЖ<40% (ОШ 1,034, 95%ДИ 1,002-1,067, p=0,036) и тяжелые стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

5.1. Анализ показателей микрососудистого кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Неотъемлемым компонентом сердечно-сосудистого континуума в рамках становления и прогрессирования ХСН являются нарушения функционирования системы микроциркуляции. До настоящего времени еще не разработана оптимальная методология изучения микроциркуляторной гемодинамики, а также не проведена оценка влияния ряда нейрогуморальных биомаркеров на механизмы регулирования микрокровоотока в условиях ХСН. Это определило одну из целей настоящей работы, для достижения которой была предпринята попытка выявления взаимосвязей между параметрами микроциркуляции, оцениваемых методом ЛДФ, состоянием внутрисердечной гемодинамики и уровнем биохимических маркеров ХСН.

В связи с тем, что методика ЛДФ позволяет производить оценку состояния микроциркуляции в произвольных точках, а результаты предшествующих исследований показали большую диагностическую значимость изменений параметров микрогемодинамики на медиальной поверхности верхней трети голени по сравнению с дистальной фалангой I пальца, в данной работе проведен анализ данных ЛДФ-грамм, зарегистрированных на медиальной поверхности верхней трети голени.

Сравнительный анализ состояния микроциркуляции показал отсутствие значимых отклонений ПМ у больных ХСН по сравнению с группой контроля, а также отсутствие различий между группами больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ (Таблица 25).

Таблица 25 – Параметры МКЦ у больных с разными фенотипами ХСН и в группе контроля

Параметр, Ме [25%; 75%]	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ	Группа контроля
ПМ, П.Е.	7,38 [6,5; 8,8]	7,75 [6,3; 8,6]	6,64 [6,1; 7,9] ‡	6,33 [5,5; 7,9]
М _{нутр}	1,74 [1,3; 2,5]	1,92 [1,5; 2,5]	1,49 [1,4; 2,1] * ‡	2,16 [1,6; 3,3]
М _{шунт}	5,54 [4,3; 6,8]*	5,83 [4,7; 6,1]*	5,07 [4,5; 6,0]*	4,1 [1,6; 3,3]
Кv, %	7,17 [5,58; 9,85]*	5,47 [4,52; 6,26]* †	6,92 [5,42; 9,76]* † ‡	8,44 [7,23; 9,25]
σ, П.Е.	0,48 [0,34; 0,77]	0,45 [0,30; 0,57]	0,47 [0,34; 0,72]	0,46 [0,41; 0,74]
Аэ, П.Е.	0,11 [0,06; 0,15]	0,08 [0,05; 0,1]* †	0,08 [0,06; 0,11]*	0,16 [0,11; 0,21]
Ан, П.Е.	0,13 [0,10; 0,22]	0,12 [0,05; 0,15]* †	0,11 [0,08; 0,17]*	0,25 [0,13; 0,38]
Ам, П.Е.	0,18 [0,10; 0,21]	0,17 [0,09; 0,18]*	0,10 [0,09; 0,15]* †	0,20 [0,13; 0,31]
Ад, П.Е.	0,15 [0,12; 0,19]	0,17 [0,12; 0,21]	0,15 [0,11; 0,19]	0,16 [0,11; 0,17]
Ас, П.Е.	0,25 [0,22; 0,38]	0,22 [0,17; 0,29]	0,26 [0,19; 0,39]	0,19 [0,18; 0,26]

Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля, † — $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой, ‡ — $p < 0,05$ при сравнении со 2 группой

ПМ – показатель микроциркуляции, М_{нутр} – нутритивный компонент микроциркуляции, М_{шунт} – шунтовой компонент микроциркуляции, σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, Кv – коэффициент вариации, Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона

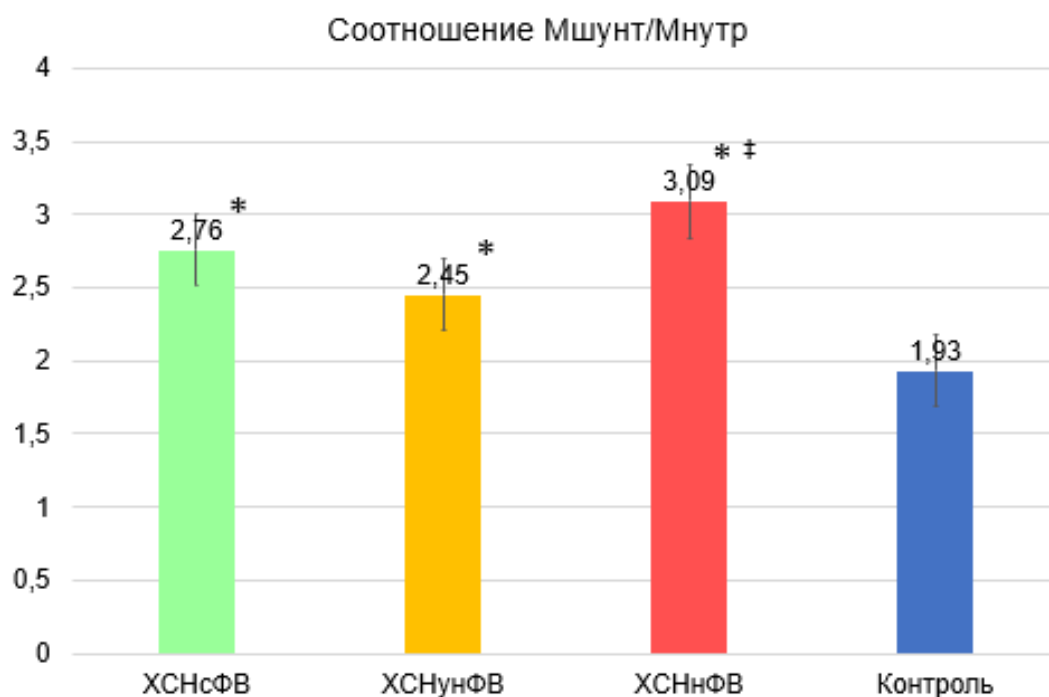
Детальный анализ компонентов показателя микроциркуляции показал значимо более высокие показатели Мшунт у всех больных с ХСН по сравнению с группой контроля.

Общая доля шунтового компонента в общей величине ПМ в группе контроля составила 65,7 [60,1; 73,6]%, тогда как у больных с ХСН вклад Мшунт был значимо выше и достигал 74,5 [68,9; 79,3]% ($p < 0,005$).

Параллельно увеличению Мшунт наблюдалось снижение Мнутр, характеризующего микрокровооток, участвующий в обмене веществ на тканевом уровне. Минимальные показатели Мнутр наблюдались у больных ХСНнФВ, что может рассматриваться как гемодинамическая основа формирования и прогрессирования полиорганной дисфункции у больных ХСН.

В связи с выраженным разбросом индивидуальных значений ПМ, Мшунт и Мнутр для более объективного отражения степени сдвига микроциркуляторных расстройств в сторону патологического шунтирования за счет артериоло-венулярных анастомозов, нами было рассчитано индекса шунтирования как соотношения Мшунт и Мнутр.

В общей группе больных ХСН индекс шунтирования составил 2,9 [2,2; 3,8], что было значимо больше по сравнению с группой контроля – 1,93 [1,5; 2,7], ($p < 0,05$). У больных ХСНсФВ и ХСНунФВ значения индекса шунтирования не имели значимых различий (2,76 [2,1; 4,2] vs 2,45 [2,1; 3,4]), в то время как при ХСНнФВ отмечены максимальные значения индекса шунтирования – 3,09 [2,7; 3,6] (Рисунок 21).

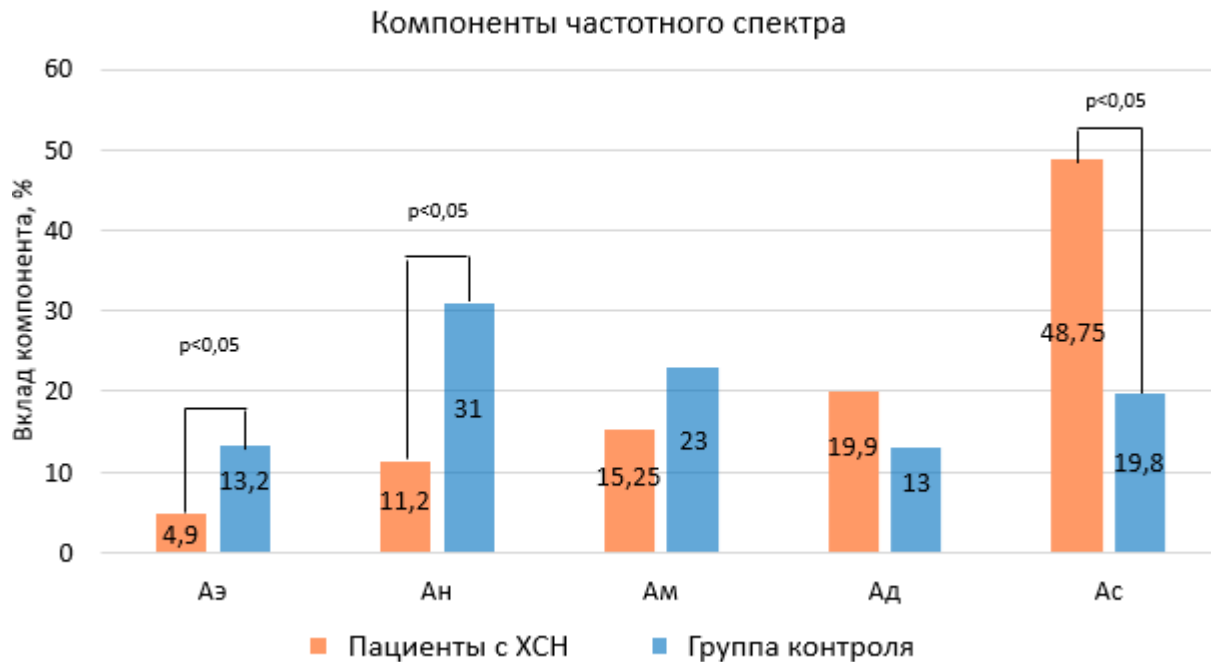


Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля, ‡ — $p < 0,05$ при сравнении с группой ХСНунФВ

Рисунок 21 – Индекс шунтирования у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции и в группе контроля

У больных с ХСН отмечались значимо более низкие показатели K_v по сравнению с группой контроля, что представлено в таблице 28. Снижение коэффициента вариации следует рассматривать как проявление общей ригидности регуляторных механизмов, присущих ХСН, наряду с низкой вариабельностью сердечного ритма и другими признаками хронотропной несостоятельности.

При анализе регуляторных механизмов поддержания тканевой перфузии на микроциркуляторном уровне у пациентов с ХСН имелись значимые отклонения частотно-амплитудных показателей регуляции МКЦ от значений здоровых лиц, что представлено на рисунке 22.



Примечание: Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона

Рисунок 22 – Регуляторные компоненты частотного спектра у пациентов с ХСН и в группе контроля

В группе больных с ХСН наблюдалось выраженное снижение вклада эндотелиальных (Аэ) и нейрогенных симпатических (Ан) компонентов частотного спектра, что было значимо более выраженным у больных ХСНунФВ и ХСНнФВ, и преобладание амплитуд сердечного диапазона (Ас).

5.2. Анализ взаимосвязей показателей микрососудистого кровотока и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью

Для выявления взаимосвязей между центральными и периферическими циркуляторными компонентами был проведен корреляционный анализ с

использованием метода Спирмена между отдельными параметрами МКЦ и данными ЭхоКГ, что представлено в таблице 26.

Таблица 26 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и эхокардиографических параметров у больных ХСН

Показатель	Все пациенты с ХСН							
	ПМ	М _{нутр}	М _{шунт}	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас
ФВ ЛЖ, %	0,168	0,176	0,099	0,114	0,107	0,261	0,203	0,167
КДО ЛЖ, мл	-0,357*	-0,338*	-0,213	-0,023	-0,120	-0,326*	-0,358*	-0,267
КСО ЛЖ, мл	-0,343*	-0,368*	-0,21	-0,053	-0,154	-0,378*	-0,311	-0,219
УО, мл	0,246	0,323*	0,08	0,02	0,093	0,309*	0,099	-0,283
МЖП, мм	-0,147	-0,14	-0,09	-0,445*	-0,260	-0,264	-0,042	-0,178
ИММ ЛЖ, г/м ²	-0,340*	-0,31	-0,23	-0,174	-0,299	-0,407*	-0,078	-0,122
СДЛА, мм рт.ст.	-0,031	0,13	0,09	0,232	0,427*	0,182	0,004	0,031
ФВ ПЖ, %	-0,13	-0,05	-0,2	-0,04	0,07	0,11	0,017	-0,23
ПЗР ПЖ, мм	-0,805*	-0,88*	-0,598*	-0,05	-0,589*	-0,893*	-0,736*	-0,545*
Примечания: *p<0,05; сокращения такие же, как в Таблице 19 и 25								

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые ($p < 0,05$) положительные и отрицательные взаимосвязи показателей внутрисердечной гемодинамики и микрокровотока. При этом в отдельных группах пациентов ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ были отмечены некоторые особенности.

Так у пациентов ХСНсФВ ПМ, Мшунт и Мнутр имели значимые отрицательные и положительные корреляции с размерами желудочков и предсердий и величиной СДЛА (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и эхокардиографических параметров у больных ХСНсФВ

Показатель	Пациенты ХСНсФВ		
	ПМ	Мнутр	Мшунт
КДР ЛЖ, мм	-0,43*	-0,32*	-0,49*
КСР ЛЖ, мм	-0,4*	-0,14	-0,26
ИММ ЛЖ, г/м ²	-0,14	-0,37*	-0,13
СДЛА, мм рт.ст.	0,05	0,77*	0,05
ФВ ЛЖ, %	0,4*	-0,15	0,09
Объем ЛП, мл	0,9*	0,43*	-0,74*
ПлощадьПП, см ²	0,51*	0,21	-0,72*
Примечания: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблице 19			

Следует отметить, что при этом все показатели ЭхоКГу данной группы пациентов находились в пределах референсных значений (Таблица 19).

У пациентов ХСНунФВ отмечены отрицательные взаимосвязи между ПМ, Мнутр, Мшунт и ИММ ЛЖ, что, возможно, является проявлением редификации микроциркуляторного русла по мере прогрессирования гипертрофии левого желудочка. У пациентов ХСНунФВ ЛЖ выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи Мшунт и объемных показателей левого желудочка, а также ФВ ЛЖ (Таблица 28).

Таблица 28 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и эхокардиографических параметров у больных ХСНунФВ

Показатель	Пациенты ХСНунФВ		
	ПМ	Мнутр	Мшунт
КДО ЛЖ, мл	-0,23	-0,08	-0,34*
КСО ЛЖ, мл	-0,37*	-0,26	-0,42*
УО, мл	0,13	0,32*	-0,09

Продолжение Таблицы 28

ИММ ЛЖ, г/м ²	-0,45*	-0,36*	-0,44*
ФВ ЛЖ, %	-0,26	-0,06	-0,36*
ФВ ПЖ, %	0,12	0,21	-0,04
Объем ЛП, мл	0,36*	0,35*	0,29
Площадь ПП, см ²	0,28	0,07	0,44*
Примечания: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблицах 19 и 25			

Также у этих больных выявлена обратная корреляция Мшунт с показателями морфо-функциональных характеристик правых отделов сердца – ФВ ПЖ и площади правого предсердия, но не СДЛА.

У больных ХСНнФВ выявлены отрицательные корреляционные связи показателей МКЦ с размерами ЛЖ и положительные – с ЭхоКГ-показателями, характеризующими гипертрофию ЛЖ (толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки и ИММ) (таблица 29).

Таблица 29 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и эхокардиографических параметров у больных ХСНнФВ

Показатель	Пациенты ХСНнФВ		
	ПМ	Мнутр	Мшунт
КДО ЛЖ, мл	-0,29	-0,38*	-0,15
УО, мл	0,25	0,39*	0,08
ИММ ЛЖ, г/м ²	0,43*	0,23	0,42*
ФВ ПЖ, %	-0,56*	-0,4*	-0,53*
ФВ ЛЖ, %	0,23	0,14	0,21
СДЛА, мм рт.ст.	0,33*	0,28	0,26
Площадь ПП, см ²	0,66*	0,59*	0,51*
Примечания: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблицах 19 и 25			

В группе ХСНнФВ также выявлены взаимосвязи ПМ, Мнутр и Мшунт и морфо-функциональных параметров, характеризующих гемодинамические процессы в правых отделах сердца, таких как ФВ ПЖ, площадь правого предсердия и СДЛА.

Наличие большого числа взаимосвязей умеренной силы между параметрами МКЦ и эхокардиографическим показателями правого сердца у больных ХСНнФВ, наблюдаемое и при ХСНунФВ, указывает на более выраженные процессы бивентрикулярного ремоделирование и увеличение роли формирующейся правожелудочковой недостаточности в патогенез микрососудистой дисфункции. Данный феномен можно рассматривать как инструментальное подтверждение нарастающего венозного застоя, характерного для данной категории пациентов.

При сравнении коэффициентов корреляции между парами признаков, включающих морфо-функциональные характеристики правых отделов сердца, у больных ХСНсФВ и ХСНнФВ можно отметить инверсию взаимосвязей. Так при ХСНсФВ величина ФВ ПЖ имела прямые корреляции с ПМ, а при ХСНнФВ – обратные с ПМ, Мшунт и Мнутр. Показательно, что Мнутр имел значимые прямые корреляционные связи с величиной ударного объема, но не ФВ ЛЖ.

Таким образом, большинство из изучаемых характеристик микрокровотока не были связаны с величиной ФВ ЛЖ, что указывает на относительную независимость функционирования периферического звена циркуляторного русла от систолической функции левого желудочка.

Особая роль в нарушениях микрокровотока традиционно отводится эндотелиальной дисфункции, диагностируемой на основании различных методик, в том числе и ЛДФ при использовании теста на эндотелий-зависимую дилатацию сосудов. В нашем исследовании эндотелиальная дисфункция у больных ХСН проявлялась значимым снижением вклада эндотелиальных флаксмоций в поддержании константы микроциркуляции.

5.3. Анализ взаимосвязей показателей микрососудистого кровотока, тяжести хронической сердечной недостаточности и получаемой терапии у больных с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Далее нами была предпринята попытка оценить взаимосвязи функциональных показателей микрососудистого русла, стадии ХСН и получаемой медикаментозной терапии методом корреляционного анализа (Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и стадий ХСН у больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ

Показатель	Пациенты с ХСН							
	ПМ	М _{нутр}	М _{шунт}	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас
ХСНсФВ	0,42*	0,28	0,39*	0,27	0,31*	0,15	0,23	-0,06
ХСНунФВ	0,06	0,34*	-0,11	-0,22	-0,28*	-0,01	0,11	-0,16
ХСНнФВ	0,05	0,17	0,02	-0,06	-0,02	0,22	0,20	0,26*
Получаемая терапия								
иАПФ/БРА	0,17	0,18	0,14	0,09	-0,10	0,16	0,05	-0,06
Бета-блокатор	0,09	-0,11	0,16	0,06	-0,01	-0,04	0,15	0,07
Петлевые диуретики	0,12	0,13	0,11	0,09	-0,11	0,16	0,16	0,12
Статины	-0,05	-0,17	0,02	-0,09	-0,12	-0,15	-0,08	-0,02
Примечания: * $p < 0,05$; сокращения те же, что в Таблице 25								

Выявленные взаимосвязи, а именно увеличение ПМ за счет М_{шунт} можно расценивать как ассоциацию утяжеления ХСН и микроциркуляторных нарушений у больных ХСНсФВ и как индикатор развития микрососудистой дисфункции уже на начальных стадиях сердечной недостаточности. При этом у больных ХСНнФВ подобных взаимосвязей не выявлялось.

Корреляций получаемой пациентами лекарственной терапии (иАПФ/БРА, диуретиков, бета-адреноблокаторов и статинов) с показателями микрососудистой

дисфункции у обследованных пациентов в общей когорте, а также в подгруппах с разными уровнями ФВ ЛЖ, выявлено не было.

5.4. Анализ взаимосвязей показателей микрососудистого кровотока у пациентов с кардиоорганными синдромами

Далее был проведен анализ взаимосвязей показателей микрокровоотока и ассоциированной с ХСН полиорганной дисфункцией в виде кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов.

5.4.1. Особенности микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом

Для изучения особенностей микрокровоотока у больных ХСН и кардиопульмональным синдромом была проведена сравнительная оценка параметров МКЦ у больных с пневмонией и без нее. По результатам ранее проведенного статистического анализа, показатели МКЦ кровотока у больных с ХСН или не имели значимых отличий от показателей группы контроля, или, в случае их выявления, отклонения носили однонаправленный характер, различаясь в группах пациентов с разным уровнем ФВ ЛЖ лишь степенью выраженности. В связи с чем было проведено сравнение показателей МКЦ у больных с кардиопульмональным синдромом и без него по всему спектру ФВ (Таблица 31).

Таблица 31 – Параметры МКЦ у больных с кардиопульмональным синдромом и без него

Параметр	ХСН и кардиопульмональный синдром	ХСН без кардиопульмонального синдрома	p
ПМ, П.Е.	7,69 [6,39; 8,76]	7,15 [6,25; 8,28]	0,82
M _{нутр}	1,48 [1,04; 2,38]	2,01 [1,44; 2,9]	0,17

Продолжение Таблицы 31

М _{шунт}	5,54 [5,03; 6,38]	5,08 [4,72; 6,07]	0,16
М _{шунт} /М _{нутр}	3,69 [2,44; 4,29]	2,72 [2,15; 3,12]	0,06
σ, П.Е.	0,43 [0,28; 0,53]	0,46 [0,36; 0,64]	0,19
Кv, %	5,89 [4,58; 6,24]	6,09 [5,32; 8,63]	0,12
Аэ, П.Е.	0,08 [0,04; 0,13]	0,07 [0,06; 0,11]	0,59
Ан, П.Е.	0,12 [0,07; 0,15]	0,14 [0,1; 0,15]	0,65
Ам, П.Е.	0,17 [0,09; 0,22]	0,11 [0,09; 0,15]	0,02
Ад, П.Е.	0,18 [0,14; 0,23]	0,13 [0,11; 0,16]	0,009
Ас, П.Е.	0,27 [0,21; 0,38]	0,22 [0,18; 0,29]	0,05

У больных с ХСН и кардиопульмональным синдромом, отмечена тенденция к снижению эффективности тканевой перфузии по сравнению с пациентами без него. Так у пациентов с ВП зарегистрированы более высокие показатели Мшунт и индекса шунтирования (Мшунт/Мнутр), при этом различия не достигли уровня значимых ($p > 0,05$).

Также наблюдалось изменения регулирующих флуксуций в виде значимого увеличения вклада Ад и Ам ($p < 0,05$) у больных с ВП. При этом изменение основных регуляторных компонентов у больных с ВП сопровождалось снижением адаптивных возможностей сосудов микроциркуляторного русла в виде тенденции к снижению показателей σ и Кv.

Вызывает интерес выявление корреляций микроциркуляторных нарушений и признаков полиорганной дисфункции. Так, в рамках кардиопульмонального синдрома у больных ХСН, с независимо от величины ФВ, выявлена общая тенденция взаимосвязи СДЛА с показателями дыхательных флуксуций (Ад) регуляторного спектра, достигавшая уровня значимой у больных с ФВ ЛЖ $< 50\%$. У больных ХСНсФВ, которые характеризовались нормальными медианными значениями СДЛА, коэффициент корреляции имел пограничный уровень значимости (Таблица 32).

Таблица 32 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и СДЛА у больных ХСН

Пациенты	Коэффициенты корреляции (r)							
	СДЛА							
	ПМ	М _{нутр}	М _{шунт}	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас
ХСН	0,12	0,14	0,09	-0,24	-0,04	0,15	0,45*	0,20
ХСНсФВ	0,11	-0,09	0,25	-0,20	0,09	-0,20	0,26	-0,10
ХСНунФВ	0,34	0,06	0,57*	-0,33*	-0,12	0,19	0,96*	0,55*
ХСНнФВ	0,09	0,4	-0,11	-0,27	0,06	0,54*	0,74*	0,35*

Примечания: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблице 25

Отрицательные корреляционные связи между величиной СДЛА и эндотелиальными частотами регуляторного спектра (Аэ) можно рассматривать как маркер прогрессирования эндотелиальной дисфункции в условиях кардиопульмонального синдрома, особенно выраженные у больных ХСНунФВ.

5.4.2. Особенности микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом

Для изучения взаимосвязей между наличием у больных с ХСН кардиоренального синдрома проведена сравнительная оценка параметров микрокровотока у больных с кардиоренальным синдромом и без него (Таблица 33).

Таблица 33 – Параметры МКЦ у больных с кардиоренальным синдромом и без него

Параметр	ХСН с КРС	ХСН без КРС	p
ПМ, П.Е.	7,09 [6,29; 8,46]	6,98 [6,04; 8,28]	0,132
М _{нутр}	1,74 [1,38; 2,38]	1,67 [1,31; 1,88]	0,09
М _{шунт}	5,41 [4,72; 6,45]	5,07 [4,06; 6,14]	0,23
М _{шунт} /М _{нутр}	2,92 [2,33; 3,89]	3,25 [2,61; 3,9]	0,70

Продолжение Таблицы 33

σ, П.Е.	0,47 [0,37; 0,67]	0,41 [0,29; 0,54]	0,16
Kv, %	6,6 [5,3; 9,5]	5,79 [5,23; 7,84]	0,33
Аэ, П.Е.	0,08 [0,06; 0,13]	0,085 [0,03; 0,13]	0,45
Ан, П.Е.	0,13 [0,09; 0,17]	0,12 [0,07; 0,15]	0,88
Ам, П.Е.	0,14 [0,09; 0,18]	0,11 [0,09; 0,17]	0,38
Ад, П.Е.	0,16 [0,12; 0,21]	0,13 [0,11; 0,18]	0,064
Ас, П.Е.	0,27 [0,22; 0,39]	0,24 [0,19; 0,32]	0,301
Примечание: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблице 25			

Наличие у больных ХСН кардиоренального синдрома не сопровождалось значимыми изменениями показателей МКЦ.

При проведении корреляционного анализа были выявлены отрицательные связи умеренной силы между величиной СКФ и нутритивным и шунтовым компонентами показателя микроциркуляции (Таблица 34). Наиболее значимый уровень корреляционных связей наблюдался у больных ХСНунФВ и ХСНнФВ.

Таблица 34 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и СКФ у больных ХСН

Пациенты	Коэффициенты корреляции (r)							
	СКФ _{СКД-ЕП}							
	ПМ	M _{нутр}	M _{шунт}	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас
ХСН	-0,24	-0,29*	-0,17	0,17	0,17	-0,08	-0,19	-0,12
ХСНсФВ	-0,22	-0,21	-0,17	0,35*	0,18	-0,15	-0,23	-0,19
ХСНунФВ	-0,24	0,07	-0,34*	0,15	0,14	0,05	-0,25	-0,22
ХСНнФВ	-0,17	-0,35*	-0,069	0,09	0,08	-0,33*	-0,33*	-0,11
Примечание: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблице 25								

В рамках оценки микрогемодинамики у больных с кардиоренальным синдромом отмечена общая для всех уровней ФВ ЛЖ тенденция к обратной взаимосвязи величины СКФ со значениями ПМ, не достигшие уровня значимых. Обращало на себя внимание, что значения СКФ имели отрицательные корреляции как с $M_{\text{нутр}}$, так и $M_{\text{шунт}}$, находящихся в определенном функциональном антагонизме.

В общей когорте пациентов с ХСН наблюдались отрицательные корреляционные связи умеренной силы между СКФ и $M_{\text{нутр}}$. Максимальные значения r были выявлены у больных ХСНнФВ. У больных с ХСНунФВ были выявлены значимые отрицательные связи СКФ и $M_{\text{шунт}}$.

Выявленные особенности микрогемодинамики могут рассматриваться как отражение сложных морфо-функциональных межорганных взаимоотношений, лежащих в основе патогенеза кардиоренального синдрома.

5.4.3. Особенности микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиогепаторенальным синдромом

Нами были проанализированы показатели микроциркуляторного кровотока в подгруппах больных ХСН со значениями индекса MELD-XI $>11,4$ и $<11,4$ балла (Таблица 35).

Таблица 35 – Параметры МКЦ у больных с кардиогепаторенальным синдромом и без него

Параметр	ХСН и КГРС	ХСН и КГРС	p
ПМ, П.Е.	7,09 [6,29; 8,33]	6,85 [5,91; 8,26]	0,253
$M_{\text{нутр}}$	1,74 [1,42; 2,38]	1,68 [1,27; 1,94]	0,039
$M_{\text{шунт}}$	5,36 [4,72; 6,03]	5,26 [4,32; 6,26]	0,522
$M_{\text{шунт}}/M_{\text{нутр}}$	3,08 [2,17; 3,86]	3,13 [2,78; 3,88]	0,454
σ , П.Е.	0,47 [0,36; 0,61]	0,38 [0,31; 0,51]	0,682

Продолжение Таблицы 35

Кv, %	6,34 [5,24; 8,81]	5,61 [4,64; 7,55]	0,944
Аэ, П.Е.	0,08 [0,06; 0,13]	0,08 [0,05; 0,11]	0,572
Ан, П.Е.	0,12 [0,08; 0,15]	0,11 [0,07; 0,15]	0,277
Ам, П.Е.	0,15 [0,09; 0,18]	0,11 [0,09; 0,17]	0,628
Ад, П.Е.	0,16 [0,12; 0,21]	0,13 [0,11; 0,18]	0,087
Ас, П.Е.	0,27 [0,22; 0,38]	0,25 [0,18; 0,29]	0,614
Примечания: * $p < 0,05$; сокращения те же, что в Таблице 25			

Результаты проведенного анализа показали, что наличие у больных ХСН кардиогепаторенального синдрома не сопровождалось значимыми изменениями показателей МКЦ, как характеризующих непосредственно тканевую перфузию, так и имеющих регуляторный характер.

В то же время, по результатам корреляционного анализа у больных ХСНсФВ индекс MELD-XI имел умеренной силы значимые положительные корреляции с величинами, характеризующими тканевую перфузию. У больных с ФВ ЛЖ $< 50\%$ подобные закономерности отсутствовали (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты корреляционного анализа показателей МКЦ и индекса MELD-XI у больных ХСН

Пациенты	Коэффициенты корреляции (r)							
	MELD-XI							
	ПМ	М _{нутр}	М _{шунт}	Аэ	Ан	Ам	Ад	Ас
ХСН	0,24	0,26	0,17	-0,11	-0,21	0,01	0,21	0,10
ХСНсФВ	0,59*	0,54*	0,49*	-0,05	-0,04	0,33*	0,34*	0,23
ХСНунФВ	-0,01	-0,02	0,01	-0,25	-0,33*	-0,09	0,45*	0,19
ХСНнФВ	-0,05	-0,08	-0,01	0,02	-0,12	-0,08	0,01	0,11
Примечания: * $p < 0,05$; сокращения те же, что в Таблице 25								

Выявленные взаимосвязи индекса MELD-XI, ПМ, М_{нутр} и М_{шунт} можно рассматривать как отражение сложных патогенетических взаимодействий, возникающих у пациентов с ХСН и сердечно-почечно-печеночным синдромом. Одним из вероятных механизмов реализации взаимосвязей между морфофункциональным состоянием печени и системой микроциркуляторного русла может рассматриваться комплекс нейрогуморальных факторов и обладающих вазоактивными свойствами в отношении сосудов микроциркуляторного русла.

Несмотря на отсутствие значимых корреляций между различными характеристиками микрокровотока и показателями СКФ и индексом MELD-XI в рамках кардиогепаторенального синдрома, при проведении корреляционного анализа была выявлена следующая закономерность: в общей популяции больных ХСН показатель микроциркуляции (ПМ) имел отрицательные корреляционные связи с величиной СКФ и положительные со значениями индекса MELD-XI (Таблица 37).

Таблица 37 – Взаимосвязи основных параметров эффективности микроциркуляции и ключевых диагностических критериев кардиоренального и кардиогепаторенального синдромов

Параметры	Коэффициенты корреляции (r)		
	ПМ	М _{нутр}	М _{шунт}
СКФ	-0,237*	-0,268*	-0,167
MELD-XI	0,236*	0,260*	0,174
Примечания: *p<0,05; сокращения те же, что в Таблице 25			

Таким образом, анализ функционального состояния микроциркуляторного русла у пациентов ХСН с сохраненной, умеренно сниженной и низкой ФВ выявил прогрессирующее уменьшение эффективности тканевого кровотока в виде уменьшения нутритивного компонента показателя микроциркуляции и соответствующего увеличения шунтирующего компонента и индекса шунтирования.

Развитие признаков полиорганной дисфункции в виде кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов, у больных ХСН сопровождалось некоторым снижением эффективности тканевой перфузии без значимых изменений основного показателя микроциркуляции ПМ. У пациентов с ВП дополнительно наблюдалось усиление вклада регулирующих флуксуаций дыхательного регуляторного спектра, коррелирующего с уровнем СДЛА.

У пациентов с кардиоренальным и кардиогепаторенальным синдромом характеристики микрогемодинамики не имели существенных взаимосвязей с наличием и выраженностью признаков полиорганной дисфункции, а их особенности преимущественно определялись выраженностью систолической дисфункции.

Выявленные особенности формирования различных типов расстройств гемодинамики и нейрогуморальные механизмы, лежащие в основе полиорганных нарушений, требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 6. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

6.1. Биохимические маркеры у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Если диагностическое и предикторное значение NT-proBNP хорошо изучено, и определение его концентрации является необходимым критерием и «золотым стандартом» диагностики ХСН, особенно при ФВ ЛЖ >40%, то оценка роли прочих маркеров требует дальнейшего изучения, особенно с позиций определения их места в диагностике органных нарушений и оценки прогноза у больных ХСН.

Пациентам ХСН с разной степенью систолической дисфункции была проведена оценка концентраций биологически активных молекул, рассматриваемых в настоящее время в качестве маркеров активации системы НУП и миокардиального стресса (NT-proBNP), активации системы аргинин-вазопрессин (копептин), а также маркеров низкоинтенсивного метаболического воспаления и фиброза (ST2, галектин-3, гаптоглобин, гепсидин) (таблица 38).

Таблица 38 – Показатели биомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза у пациентов с разной степенью систолической дисфункции

Показатель	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ	p
NT-proBNP, пг/мл	445,8 [214,63;945,7]	680 [289,8;1900,6]	1483,7 [432,7;3060,5]	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,03
Копептин, нг/мл	7,49 [5,71;8,22]	6,37 [4,62;8,92]	7,80 [5,81;9,98]	p ₁₋₂ =0,36 p ₁₋₃ =0,53 p ₂₋₃ =0,12
ST2, нг/мл	23,21 [12,17;45,1]	29,1 [17,4;61,6]	34,5 [19,8;58,2]	p ₁₋₂ =0,21 p ₁₋₃ =0,14 p ₂₋₃ =0,78

Продолжение Таблицы 38

Галектин-3, нг/мл	9,56 [7,78;11,47]	7,79 [5,87;11,46]	8,81 [6,10;9,88]	$p_{1-2}=0,17$ $p_{1-3}=0,24$ $p_{2-3}=0,91$
Гаптоглобин, нг/мл	1112 [632;1941]	1261,3 [744,5;1996,2]	1038,1 [730,4;1404,5]	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}=0,4$ $p_{2-3}=0,24$
Гепсидин, нг/мл	27,18 [18,94;37,17]	23,95 [21,06;28,49]	30,59 [21,35;61,38]	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-3}=0,42$ $p_{2-3}=0,14$

Таким образом, только значения NT-proBNP значительно отличались в группах пациентов ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ. У пациентов группы ХСНнФВ также имелась тенденция к более высоким показателям копептина, ST2 и гепсидина, однако различия не достигли уровня статистически значимых. Уровень гаптоглобина у больных ХСНнФВ, напротив, характеризовался тенденцией к более низким значениям, не достигающей при этом уровня статистической значимости.

Отсутствие значимых различий концентраций изучаемых биомаркеров у пациентов с разной степенью систолической дисфункции позволяют предположить, что величина ФВ ЛЖ не является параметром, жестко детерминирующим экспрессию биологически активных молекул, а может рассматриваться лишь как один из множества факторов, влияющих на их уровни. Для оценки вклада других факторов, влияющих на синтез изучаемых биомаркеров проведен анализ взаимосвязей их уровней с лабораторно-инструментальными показателями у больных с разной степенью систолической дисфункции, а также оценка клинико-лабораторных ассоциаций данных биомаркеров с учетом коморбидной патологии.

6.1.1. Ассоциации NT-proBNP с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

У обследованных пациентов наблюдалось значимое нарастание концентраций NT-proBNP по мере увеличения систолической дисфункции ЛЖ (рисунок 23).

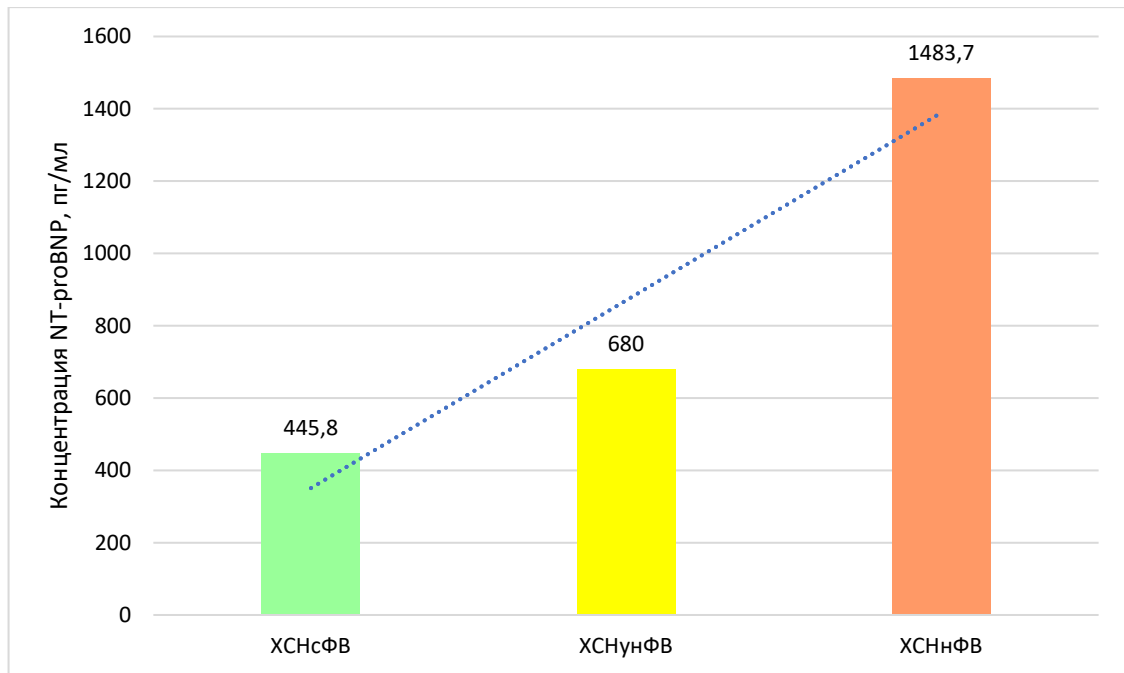


Рисунок 23 – Концентрации NT-proBNP у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Проведение в общей выборке пациентов с ХСН корреляционного анализа показало наличие умеренной силы отрицательных взаимосвязей уровня NT-proBNP с индексом массы тела (ИМТ) ($r = -0,31$, $p < 0,05$) и такими важными клинико-функциональными показателями, как ФВ ЛЖ ($r = -0,379$, $p < 0,05$) и СДЛА ($r = -0,39$, $p < 0,05$). При этом значимых корреляционных взаимосвязей уровня NT-proBNP и ФК ХСН по NYHA и стадий по Н.Д.Стражеско-В.Х. Василенко выявлено не было.

Были выявлены взаимосвязи уровня NT-proBNP с лабораторными показателями, отражающими полиорганную дисфункцию у больных с ХСН (Таблица 39).

Таблица 39 – Коэффициенты корреляции уровней NT-proBNP и клинико-лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния и степень полиорганной дисфункции у больных с ХСН

Показатель	Уровень NT-proBNP			
	Все пациенты	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
ИМТ, кг/м ²	-0,253 *	-0,184	-0,242	-0,264
ФК NYHA	0,156	-0,208	0,069	-0,194
Стадия ХСН	0,124	0,019	-0,008	-0,215
ФВ ЛЖ, %	-0,379 *	-0,254	-0,177	-0,212
ФВ ПЖ, %	-0,165	-0,254	-0,011	-0,132
СДЛА, мм рт.ст.	0,390 *	0,359 *	0,152	0,388 *
Гемоглобин, г/л	- 0,275 *	-0,325 *	-0,188	-0,279 *
АСТ, ЕД/л	0,281 *	0,042	0,216	0,351 *
АЛТ, Е/л	0,111	-0,068	0,034	0,151
ГГТП, ЕД/л	0,322 *	-0,263	0,33 *	0,933 *
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	0,293 *	0,194	0,159	0,553 *
Общий билирубин, мкмоль/л	0,03	-0,004	0,006	-0,221
Альбумин, ммоль/л	- 0,382 *	-0,118	-0,264 *	-0,568 *
Протромбиновый индекс, сек	- 0,275 *	0,192	-0,402 *	-0,187
Холестерин общий, ммоль/л	0,115	0,451 *	0,132	-0,211
Азот мочевины, ммоль/л	0,375 *	0,293 *	0,469 *	0,289 *
Креатинин, мкмоль/л	0,312 *	0,083	0,313 *	0,296 *
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	-0,292 *	-0,191	-0,328 *	-0,308 *
MELD-XI, баллы	0,261	0,095	0,349 *	0,326*
Примечание: * Значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции Спирмена				

По результатам проведенного корреляционного анализа показатели NT-proBNP не были связаны со степенью тяжести ХСН, оцениваемой по стадиям Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко и по ФК NYHA, однако находились в умеренной силы отрицательных взаимосвязях с величиной ФВ ЛЖ и в прямых – с показателем СДЛА, но не ФВ ПЖ.

Наличие положительных корреляций умеренной силы между уровнем NT-proBNP и такими «суррогатными печеночными маркерами», как АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, и отрицательных корреляций с уровнем альбумина, общего холестерина и протромбинового индекса, позволяет предположить, что экспрессия маркера миокардиального стресса NT-proBNP находится в некой патогенетической взаимосвязи с функциональным состоянием печени.

Также были отмечены положительные корреляции умеренной силы уровня NT-proBNP и лабораторных критериев фильтрационной способности почек – креатинина и азота мочевины, а также отрицательные – с величиной СКФ_{СКД-EP1}.

Аналогичным образом проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязей концентраций других изучаемых биологически активных молекул и клинико-антропометрических и инструментально-лабораторных данных пациентов с ХСН (Таблицы 40-44).

6.1.2. Ассоциации галектина-3 с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Галектин-3 – белок семейства лектинов, экспрессируется различными клетками организма и участвует в пролиферации миофибробластов, способствуя фиброгенезу и ремоделированию сосудистой стенки, миокарда, а также фиброзу внутренних органов – печени и почек [309]. В связи с чем гипотеза о наличии взаимосвязей уровней галектина-3 и полиорганной дисфункции, основанная на результатах исследований на животных моделях, требует клинического подтверждения.

Уровень галектина-3 в общей когорте больных ХСН коррелировал с мужским полом и уровнем СДЛА. Наибольшее количество значимых взаимосвязей было обнаружена у пациентов с ХСНунФВ (Таблица 40).

Таблица 40 – Коэффициенты корреляции уровней галектина-3 и клинико-лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности в общей выборке больных с ХСН

Показатель	Уровень галектина-3			
	Все пациенты	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Пол (муж)	-0,292 *	-0,275 *	-0,039	-0,298 *
ИМТ, кг/ м ²	-0,008	0,124	-0,295 *	-0,118
ФК NYHA	-0,171	0,177	-0,502 *	0,019
Стадия ХСН	-0,145	-0,063	-0,505 *	0,023
ФВ ЛЖ, %	0,197	0,04	0,424 *	-0,02
СДЛА, мм рт.ст.	0,390 *	0,309 *	0,531 *	0,531 *
Гемоглобин, г/л	- 0,04	0,114	-0,055	-0,477 *
АСТ, ЕД/л	0,085	0,165	0,297 *	- 0,047
АЛТ, Е/л	0,152	0,326 *	0,656 *	-0,041
ГГТП, ЕД/л	-0,156	-0,342 *	-0,349 *	-0,201
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	-0,152	-0, 216	0,352 *	-0,141
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,08	0,148	-0,255	-0,075
Альбумин, ммоль/л	- 0,087	-0,322 *	0,079	0,023
ПТ индекс, сек	0,108	0,249	0,055	-0,296 *
Холестерин общий, ммоль/л	-0,023	0,036	-0,451 *	-0,298 *
Азот мочевины, ммоль/л	0,048	-0,048	0,761 *	-0,061
Креатинин, мкмоль/л	-0,082	- 0,033	-0,173	-0,029
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	0,05	-0,193	-0,205	-0,145
MELD-XI, баллы	0,075	0,148	-0,209	-0,186
Примечание: * Значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции Спирмена				

Так в подгруппе пациентов с ХСНунФВ отмечены значимые отрицательные корреляции галектина-3 с клинико-функциональными показателями тяжести ХСН – стадией, ФК NYHA и положительные – с ФВ ЛЖ. Умеренной силы значимые взаимосвязи выявлены также между галектином-3 и показателями, характеризующими развитие печеночно-почечной дисфункции – АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазой, общим холестерином, протромбиновым индексом и азотом мочевины – преимущественно среди пациентов с низкой и умеренно низкой ФВ ЛЖ. При этом отсутствовали значимые корреляции уровня галектина-3 и величины СКФ и MELD-XI, как во всей когорте пациентов, так и в подгруппах с различной степенью систолической дисфункции.

6.1.3. Ассоциации гаптоглобина с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Гаптоглобин – белок фракции альфа-2-глобулинов, связывающий свободные токсичные формы гемоглобина и миоглобина, является одним из провоспалительных острофазных белков плазмы крови, синтезируемых печенью, и рассматривается как один из медиаторов метаболического воспалительного синдрома, способствующий развитию и прогрессированию миокардиальной и эндотелиальной дисфункции [310]. Опосредованное гаптоглобином снижение сократительной способности миокарда и микроциркуляторные нарушения являются основными кандидатами на роль патогенетических механизмов полиорганной дисфункции у больных ХСН [296, 309, 314].

Проведение корреляционного анализа между уровнем гаптоглобина и клинико-лабораторными параметрами выявило положительные взаимосвязи слабой и умеренной силы данного провоспалительного маркера с уровнем другими воспалительными маркерами – уровнем лейкоцитов и СОЭ, у больных в общей когорте пациентов (Таблица 41).

Таблица 41 – Коэффициенты корреляции уровней гаптоглобина и клинико-лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности в общей выборке больных с ХСН

Показатель	Уровень гаптоглобина			
	Все пациенты	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Пол (муж)	-0,053	-0,047	-0,135	-0,063
ИМТ, кг/ м ²	0,193	0,185	0,215	0,169
ФК NYHA	-0,04	0,087	-0,119	-0,152
Стадия ХСН	0,05	0,105	0,016	0,029
ФВ ЛЖ, %	-0,06	-0,239	0,035	-0,019
СДЛА, мм рт.ст.	-0,08	-0,125	0,011	- 0,045
Гемоглобин, г/л	- 0,09	-0,262*	0,031	-0,058
Лейкоциты, п x10 ⁹	0,152	0,263 *	-0,059	0,266 *
СОЭ, мм/ч	0,219	0,092	0,332 *	0,303 *
АСТ, ЕД/л	-0,126	0,056	-0,335 *	- 0,212
АЛТ, Е/л	-0,053	0,054	-0,071	-0,105
ГГТП, ЕД/л	-0,239	-0,305 *	-0,145	-0,328 *
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	0,095	0, 108	0,427 *	-0,019
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,171	-0,043	-0,182	-0,291 *
Альбумин, ммоль/л	- 0,039	-0,179	-0,260	0,251
ПТ индекс, сек	0,274	0,037	0,462 *	0,367 *
Холестерин общий, ммоль/л	0,127	0,067	-0,051	0,317 *
Азот мочевины, ммоль/л	0,091	-0,573 *	-0,732 *	0,597 *
Креатинин, мкмоль/л	0,006	- 0,042	0,031	0,034
СКФ _{СКD-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	-0,006	0,047	-0,085	-0,013
MELD-XI, баллы	-0,092	-0,045	-0,104	-0,141
Примечание: * Значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции Спирмена				

Наличие положительных взаимосвязей концентраций гаптоглобина и уровня лейкоцитов и СОЭ у пациентов ХСНнФВ может рассматриваться как аргумент в пользу вовлечения гаптоглобина в функционирование провоспалительной оси у пациентов с ХСН.

Анализ корреляционных взаимосвязей между отдельными показателями цитолитического и холестатического синдрома, отмечаемых в группах пациентов с разной степенью систолической дисфункции, не позволил выявить четкой закономерности во взаимосвязях уровня гаптоглобина и показателей печеночной дисфункции у больных ХСН. Взаимосвязей концентрации гаптоглобина с уровнем креатинина и СКФ также выявлено не было, но были выявлены значимые корреляции высокой силы между концентрациями гаптоглобина и азота мочевины. В подгруппах пациентов с ФВ ЛЖ >40% данные взаимосвязи имели отрицательный характер, в то время как у больных ХСНнФВ более высоким значениям азота мочевины соответствовали более высокие уровни гаптоглобина. Причины данного феномена, а также его точные механизмы требуют дальнейшего изучения.

6.1.4. Ассоциации ST2 с клиничко-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Известно, что взаимодействия растворимого рецептора стимулирующего фактора туморогенности, кодируемого геном 2, (sST2) со своим лигандом, которым является интерлейкин-33, приводит к активации процессов гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда с нарушением диастолической и систолической функции ЛЖ [311].

Нами была отмечена тенденция к увеличению концентрации данного биологически активного вещества у пациентов с ХСН по мере снижения величины ФВ ЛЖ (Рисунок 24).

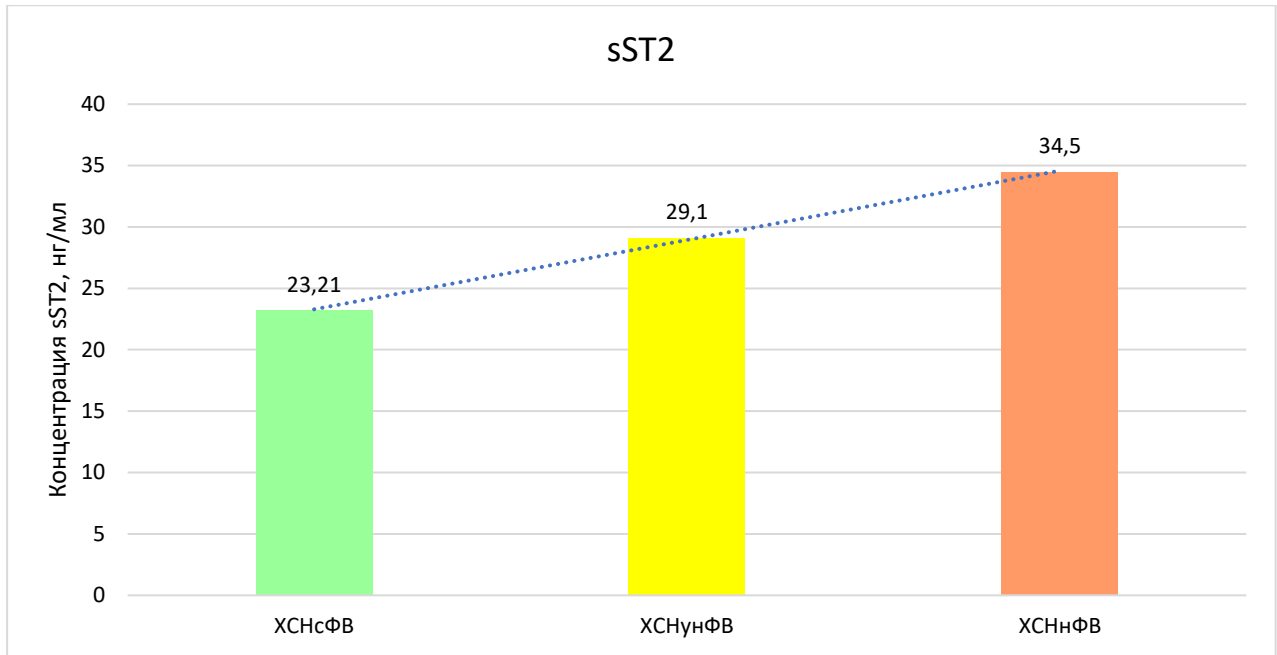


Рисунок 24 – Концентрация sST2 у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

В связи с выявленной закономерностью представляется актуальным рассмотрение вопроса о наличии взаимосвязей данного маркера и показателей органной дисфункции у больных с ХСН, в том числе его ассоциации с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными характеристиками пациентов с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ (Таблица 42).

Таблица 42 – Коэффициенты корреляции уровней ST2 и клинико-лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности у больных с ХСН

Показатель	Уровень ST2			
	Все пациенты	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Пол (муж)	-0,008	0,092	0,112	-0,49
ИМТ, кг/ м ²	-0,118	-0,224	-0,129	0,101
ФК NYHA	0,162	0,186	0,213	-0,059
Стадия ХСН	0,146	0,148	-0,061	0,125
ФВ ЛЖ, %	-0,247	-0,373 *	0,333 *	0,148
СДЛА, мм рт.ст.	0,238	0,165	-0,306 *	0,404 *

Продолжение Таблицы 42

Гемоглобин, г/л	- 0,119	-0,276*	0,127	-0,270 *
АСТ, ЕД/л	-0,082	0,128	-0,153	- 0,149
АЛТ, Е/л	-0,116	-0,104	-0,049	-0,169
ГГТП, ЕД/л	-0,156	-0,115	0,307 *	-0,514 *
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	-0,006	0,150	-0,506 *	-0,251
Общий билирубин, мкмоль/л	0,214	0,178	-0,002	-0,125
Альбумин, ммоль/л	- 0,368*	- 0,620*	-0,273*	- 0,214
ПТ индекс, сек	- 0,322*	0,065	-0,014	- 0,538 *
Холестерин общий, ммоль/л	-0,123	-0,024	-0,419 *	- 0,168
Азот мочевины, ммоль/л	-0,352	-0,456 *	-0,105	0,472 *
Креатинин, мкмоль/л	0,053	- 0,238	0,475 *	0,217
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	-0,132	0,166	-0,344 *	-0,325 *
MELD-XI, баллы	0,106	-0,092	0,538*	-0,260
Примечание: * Значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции Спирмена				

Большинство значимых корреляционных взаимосвязей уровня sST2 и основных рутинных клинико-лабораторных показателей были обнаружены у пациентов с низкой и, особенно, умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Так были выявлены взаимосвязи уровня sST2 и функциональных показателей внутрисердечной гемодинамики, таких как ФВ ЛЖ и СДЛА. Примечательно, что у больных с ФВ ЛЖ <40% и ФВ ЛЖ >50% связи имели разнонаправленный характер, что можно рассматривать как проявление различной роли биомаркера фиброза ST2 в становлении адаптивного и дезадаптивного ремоделирования миокарда, свойственного разным фенотипам ХСН. При этом значимых взаимосвязей между уровнем sST2 и полом, ИМТ и степенью тяжести клинических проявлений ХСН, как в общей когорте пациентов, так и в отдельных подгруппах, выявлено не было (p>0,05).

Разнонаправленный характер взаимосвязей наблюдался также между sST2 и основными лабораторными критериями органной дисфункции в подгруппах пациентов с ФВ ЛЖ >50% и ФВ ЛЖ <40%. Так у больных ХСНнФВ повышение уровня ST2 было ассоциировано со степенью почечной дисфункции, что проявлялось значимыми положительными корреляциями с уровнем азота мочевины и отрицательными – с показателями СКФ_{СКД-EP1}. В то время как у больных с ФВ ЛЖ >40% отмечался обратный характер взаимосвязей.

При оценке ассоциаций sST2 и основных лабораторных показателей сердечно-печеночного синдрома выявлено наличие корреляционных взаимосвязей лишь у больных ХСНнФВ. Исключение составили лишь уровни альбумина, имевшие отрицательные корреляции с показателями ST2 во всех подгруппах пациентов с ХСН, независимо от величины ФВ ЛЖ.

У больных ХСНнФВ выявлена средней силы положительная корреляционная связь sST2 и индекса MELD-XI ($r=0,538$, $p<0,05$). В двух других подгруппах взаимосвязи данных показателей не достигали уровня значимости.

6.1.5. Ассоциации гепсидина с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Гепсидин представляет собой один из провоспалительных белков, основной функцией которого является регуляция всасывания железа путем связывания его с ферропортином энтероцитов. Согласно результатам ранее проведенных исследований, экспрессия гепсидина в печени и иммунокомпетентных клетках усиливается в условиях воспаления, в то время как железодефицит подавляет его синтез по механизму отрицательной обратной связи [314, 322, 323]. Дефицит гепсидина приводит к неконтролируемому всасыванию железа и его накоплению в тканях, где оно оказывает цитотоксическое действие путем и запуска каскада реакций оксидативного стресса.

Таким образом, оценка уровня гепсидина у больных, страдающих ХСН, позволит расширить представления о роли метаболического низкоинтенсивного воспаления в патогенезе данного синдрома, а также оценить его вклад в формирование полиорганных нарушений. Результаты корреляционного анализа уровня гепсидина и основных клинко-функциональных и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Коэффициенты корреляции уровней гепсидина и клинко-лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности у больных ХСН

Показатель	Уровень гепсидина			
	Все пациенты	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Пол (муж)	0,130	0,131	0,307 *	0,041
ИМТ, кг/ м ²	-0,062	-0,049	-0,084	0,016
ФК NYHA	-0,185	-0,629 *	0,010	-0,282
Стадия ХСН	-0,117	-0,384 *	0,005	0,076
ФВ ЛЖ, %	-0,056	0,084	-0,360 *	-0,179
СДЛА, мм рт.ст.	-0,115	-0,162	-0,319 *	0,042
Гемоглобин, г/л	0,081	0,105	0,071	0,068
Эритроциты, x 10 ¹²	0,168	0,163	0,239	0,131
СОЭ, мм/ч	-0,099	-0,180	-0,217	0,09
АСТ, ЕД/л	0,116	-0,042	0,125	0,225
АЛТ, Е/л	0,107	0,032	0,085	0,159
ГГТП, ЕД/л	0,463*	0,422 *	0,803 *	0,795 *
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	0,123	0,111	0,265	-0,038
Общий билирубин, мкмоль/л	0,092	0,468 *	0,028	-0,094
Альбумин, ммоль/л	0,124	0,645*	- 0,818*	- 0,302*
ПТ индекс, сек	- 0,220	-0,146	0,164	- 0,351 *
Холестерин общий, ммоль/л	-0,069	-0,006	-0,244	- 0,154
Азот мочевины, ммоль/л	0,029	0,045	0,002	0,137

Продолжение Таблицы 43

Креатинин, мкмоль/л	-0,004	- 0,009	-0,190	0,157
СКФ _{СКD-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	0,136	0,045	-0,085	-0,014
MELD-XI, баллы	0,106	0,195	-0,034	0,097
Примечание: * Значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции Спирмена				

Концентрация гепсидина имела отрицательные корреляционные связи умеренной силы со степенью клинических проявлений ХСН в виде стадий и ФК NYHA у больных с сохраненной ФВ ЛЖ и величиной ФВ ЛЖ у больных ХСН_{уФВ}. Также отмечены значимые корреляционные связи уровней гепсидина и альбумина, положительные в группе больных ХСН_{сФВ} и отрицательные при ФВ ЛЖ<50%, а также положительные значимые корреляционные связи уровней гепсидина и гамма-глутамилтранспептидазы во всех подгруппах пациентов. Значимых корреляций уровня гепсидина и показателей почечной дисфункции выявлено не было. Также не выявлено значимых корреляций гепсидина с уровнем гемоглобина, эритроцитов и СОЭ. Таким образом, складывается впечатление о главенствующей роли синтетической функции печени в регуляции уровня гепсидина у больных с ХСН.

6.1.6. Ассоциации копептина с клинико-антропометрическими и лабораторно-инструментальными показателями у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции

Копептин представляет собой нейрогормон, образующийся в эквимолярных количествах с аргинин-вазопрессином – антидиуретическим гормоном (АДГ) в результате расщепления их общего предшественника провазопрессина [12, 117, 125]. Собственные эффекты копептина до конца не изучены, однако считается что гиперактивация системы аргинин-вазопрессин ассоциирована с более тяжелым и неблагоприятным течением ХСН вследствие задержки жидкости и увеличения

пред- и постнагрузки на миокард, а также за счет анаболических эффектов, способствующих усилению синтеза белка миоцитов с развитием гипертрофии и фиброза миокарда и нарушением его релаксации и контрактильных свойств [125].

Оценка клиничко-лабораторных ассоциаций уровня копептина у больных, страдающих ХСН, ранее не проводилась. Однако, учитывая, что копептин является нейрогуморальным фактором, участвующим в регуляции микроциркуляторной функции у больных ХСН, ожидаемо наличие морфо-функциональных взаимосвязей данного биомаркера и показателей органной дисфункции у больных ХСН. Считается, что стимуляция высвобождения копептина и аргинин-вазопрессина у больных ХСН является осмос-независимым процессом, однако для исключения влияния величины осмотического давления плазмы на уровень копептина, данный показатель также был внесен в корреляционный анализ (Таблица 44).

Таблица 44 – Коэффициенты корреляции уровней копептина и клиничко-лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния и степень полиорганной недостаточности у больных ХСН

Показатель	Уровень копептина			
	Все пациенты	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Пол (муж)	0,008	-0,165	0,092	0,101
ИМТ, кг/ м ²	-0,108	-0,122	-0,193	-0,045
ФК NYHA	-0,174	0,017	- 0,469 *	-0,259
Стадия ХСН	-0,162	-0,107	0,033	- 0,305 *
ФВ ЛЖ, %	0,012	0,244	0,257	-0,016
СДЛА, мм рт.ст.	-0,134	-0,007	-0,153	- 0,447 *
Гемоглобин, г/л	0,078	-0,035	0,032	0,214
АСТ, ЕД/л	-0,007	0,079	-0,101	-0,192
АЛТ, Е/л	-0,067	0,072	-0,069	-0,184
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	-0,160	-0,076	0,083	- 0,814*
Общий билирубин, мкмоль/л	0,083	0,031	-0,262	0,432 *

Продолжение Таблицы 44

Холестерин общий, ммоль/л	-0,067	-0,153	0,202	- 0,157
Альбумин, ммоль/л	0,166	0,684*	0,261	- 0,225
МНО	- 0,069	-0,026	0,461 *	- 0,249
Азот мочевины, ммоль/л	-0,128	0,059	0,114	- 0,519 *
Креатинин, мкмоль/л	-0,095	- 0,393 *	0,069	-0,081
СКФ _{СКD-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	0,048	0,298 *	-0,027	-0,161
MELD-XI, баллы	-0,185	- 0,340*	-0,04	0,158
Осмолярность плазмы, мосм/кг	0,034	-0,064	-0,228	0,380*
Примечание: * Значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции Спирмена				

Уровни копептина имели отрицательные корреляционные связи умеренной силы со степенью клинических проявлений ХСН в виде стадий и ФК NYHA у больных ХСНнФВ и ХСНунФВ соответственно. Также выявлены взаимосвязи уровня копептина и функциональных показателей печеночной функции – щелочной фосфатазы и билирубина при ХСНнФВ и альбумина и индекса MELD-XI – при ХСНсФВ. У пациентов с ХСНсФВ также отмечена значимая положительная связь уровня копептина и величины СКФ, что может указывать на морфо-функциональный баланс диуреза и антидиуреза в данной подгруппе пациентов.

Также были выявлены значимые положительные корреляционные связи между осмолярностью плазмы и уровнем копептина у больных ХСНнФВ (Рисунок 25).

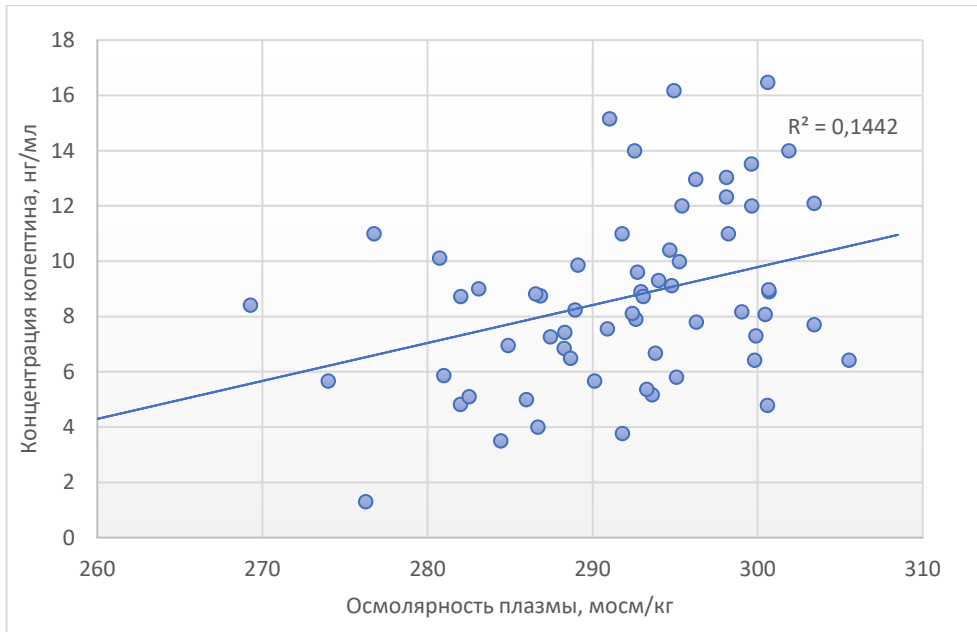


Рисунок 25 – Корреляционный анализ концентрации копептина и осмолярности плазмы у больных ХСНнФВ

Следует отметить, что значимых корреляций между значениями осмолярности плазмы и уровнем других изучаемых биомаркеров в общей популяции пациентов выявлено не было. Однако у пациентов с ФВ ЛЖ >40% получены слабые положительные корреляционные взаимосвязи между значениями осмолярности и концентрацией NT-proBNP ($r=0,29$, $p<0,05$), а также ST2 ($r=0,29$, $p<0,05$), а у пациентов с ФВ <40% – умеренной силы отрицательная корреляция между значениями осмолярности и концентрацией галектина-3 ($r= - 0,34$, $p<0,05$).

6.2. Взаимосвязи уровней биомаркеров, отражающих активацию различных нейрогуморальных систем, у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью миокардиальной дисфункции

Для оценки взаимосвязей концентраций биомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза, являющимися медиаторами различных нейрогуморальных систем, участвующих в патогенезе ХСН, был проведен корреляционный анализ. В общей когорте пациентов с ХСН не было выявлено значимых взаимосвязей уровня изучаемых биомаркеров между собой (Таблица 45).

Таблица 45 – Коэффициенты корреляции концентрации биомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза в общей когорте пациентов с ХСН

Показатели	NT-proBNP	Галектин-3	Гаптоглобин	ST2	Гепсидин
Галектин-3	-0,073				
Гаптоглобин	-0,082	-0,094			
ST2	0,21	0,13	0,13		
Гепсидин	-0,019	-0,096	0,144	0,078	
Копептин	-0,103	-0,131	-0,138	-0,091	0,015
Примечание: Все коэффициенты корреляции r не достигли уровня значимости ($p > 0,05$)					

Для более детальной оценки патогенетической роли изучаемых маркеров были дополнительно изучены их корреляционные взаимосвязи в подгруппах пациентов с ХСН с разной степенью систолической дисфункции. Корреляционный анализ позволил выявить некоторые закономерности (Таблица 46).

Таблица 46 – Коэффициенты корреляции концентрации биомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза в подгруппах пациентов с ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ

Показатели	NT-proBNP	Галектин-3	Гаптоглобин	ST2	Гепсидин
ХСНсФВ					
Галектин-3	-0,019				
Гаптоглобин	0,159	-0,073			
ST2	-0,033	-0,041	0,469*		
Гепсидин	-0,034	-0,109	-0,206	-0,210	
Копептин	-0,168	-0,011	-0,010	-0,033	-0,072
ХСНунФВ					
Галектин-3	0,051				
Гаптоглобин	-0,057	-0,324*			
ST2	0,484*	0,066	-0,218		

Продолжение Таблицы 46

Гепсидин	-0,241	-0,176	-0,129	-0,055	
Копептин	-0,092	-0,061	-0,049	0,114	0,105
ХСНнФВ					
Галектин-3	-0,076				
Гаптоглобин	-0,186	-0,153			
ST2	0,017	0,662 *	-0,090		
Гепсидин	-0,072	-0,047	-0,062	-0,046	
Копептин	-0,224	-0,122	-0,320 *	0,068	0,208
Примечание: * Значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена					

У пациентов ХСНсФВ выявлены положительные средней силы корреляционные связи между концентрациями sST2 и гаптоглобина ($r=0,469$, $p < 0,05$), являющимися маркерами низкоинтенсивного метаболического воспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза ХСНсФВ.

В группе пациентов ХСНунФВ обнаружены положительные средней силы корреляционные связи уровня NT-proBNP и sST2 ($r=0,484$, $p < 0,05$).

Пациенты, страдающие ХСНнФВ, характеризовались наличием значимых сильных положительных корреляционных связей концентраций sST2 и галектина-3 ($r=0,658$, $p < 0,05$) (рисунок 26).

Кроме того, анализ полученных данных, проведенный в разделах 6.1.2. и 6.1.4., позволяет сделать вывод, что характер корреляционных взаимосвязей уровня sST2 и основных рутинных клинико-лабораторных показателей в целом сопоставим с таковым для галектина-3 у больных с разной степенью левожелудочковой систолической дисфункции.

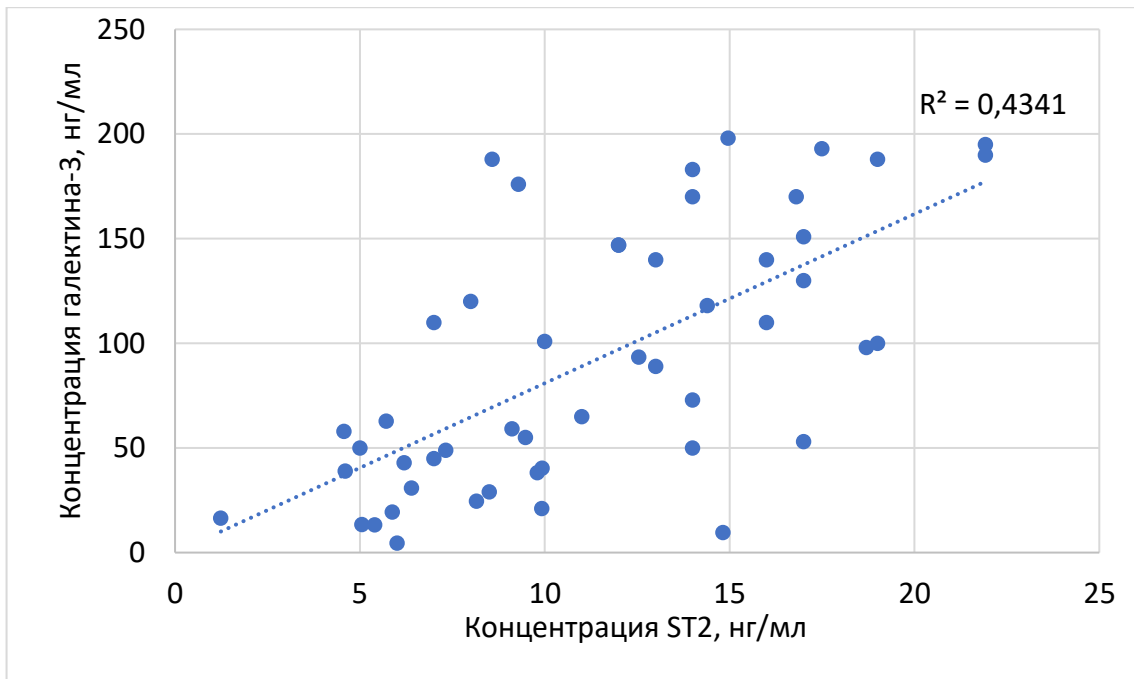


Рисунок 26 – Корреляции концентраций ST2 и галектина-3 у пациентов с ХСНнФВ

Функциональный синергизм данных маркеров, вероятно, основывается на их общих провоспалительных и профибротических эффектах, которые, согласно имеющимся литературным данным, не ограничивающихся только миокардом, а затрагивающих сосудистую стенку, почки и, возможно, печень и другие органы.

Отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной силы между концентрациями гаптоглобина и галектина-3 у больных ХСНнФВ и гаптоглобина и копептина в группе ХСНнФВ, вероятно, могут быть объяснены снижением синтеза гаптоглобина в рамках сердечно-печеночного синдрома, более распространенного среди пациентов ХСН с ФВ ЛЖ <50%, а также его повышенным потреблением например, в условиях, пневмонии. Однако данные гипотезы требуют более детального изучения.

Таким образом, у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ отмечены различные по силе и направленности взаимосвязи уровней маркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза. Механизмы описанных взаимосвязей требует более детального рассмотрения в контексте влияния на уровни биомаркеров и их функциональные взаимосвязи полиорганных нарушений, выявленных у пациентов с ХСН.

6.3. Особенности кардиомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом

Анализ исследуемых биомаркеров показал тенденцию к более высоким значениям уровня NT-proBNP, галектина-3, ST2 и гепсидина в группе пациентов с ВП по сравнению с группой без пневмонии ($p>0,05$) (Таблица 47).

Таблица 47 – Концентрации кардиобиомаркеров у пациентов с ХСН и кардиопульмональным синдромом и без него

Параметр	Пациенты с ХСН и кардиопульмональным синдромом, n=40	Пациенты с ХСН без кардиопульмонального синдрома, n=93	p
NT-proBNP, пг/мл	1188,9 [439; 2493]	839,9,6 [413; 1900]	0,165
Галектин-3, нг/мл	9,6 [7,2; 13,9]	8,9 [6,1; 10,7]	0,103
Гаптоглобин, нг/мл	732 [315; 1312]	1270 [902; 2022]	0,0022
sST2, нг/мл	30,85 [12,8; 59,6]	22,8 [15,2; 44,7]	0,877
Гепсидин, нг/мл	28,8 [21,1;42,9]	24,5 [18,3;47,7]	0,828

Уровень гаптоглобина у пациентов с кардиопульмональным был значимо ниже – 732 [315; 1312] нг/мл, по сравнению с группой без пневмонии – 1270 [902; 2022] нг/мл ($p=0,0022$).

6.4. Маркеры активации нейрогуморальных систем, воспаления и фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом

Анализ концентраций биомаркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза в общей когорте пациентов с ХСН показал, что у пациентов с кардиоренальным синдромом была отмечена тенденция к более высоким

значениям большинства изучаемых биомаркеров по сравнению с больными без явлений ренальной дисфункции (Таблица 48).

Таблица 48 – Концентрации биомаркеров у пациентов с ХСН с кардиоренальным синдромом и без него

Параметр	Пациенты с ХСН и КРС, n=242	Пациенты с ХСН без КРС, n=127	p
NT-proBNP, пг/мл	1152,9 [448; 2137]	771,9 [347; 1891]	0,217
Галектин-3, нг/мл	9,14 [6,8; 10,9]	8,86 [5,6; 11,6]	0,699
Гаптоглобин, нг/мл	1174 [591; 1913]	1148 [744; 1715]	0,618
sST2, нг/мл	22,38 [14,6; 40,9]	29,4 [16,8; 53,2]	0,08
Гепсидин, нг/мл	27,6 [22,4;41,6]	22,7 [20,7;31,6]	0,912
Копептин, нг/мл	7,43 [5,4; 9,1]	6,96 [5,3; 9,3]	0,852

Сравнительный анализ биомаркеров с КРС и без него в подгруппах пациентов с разной степенью систолической дисфункции также не выявил значимых различий (Рисунки 27-28).

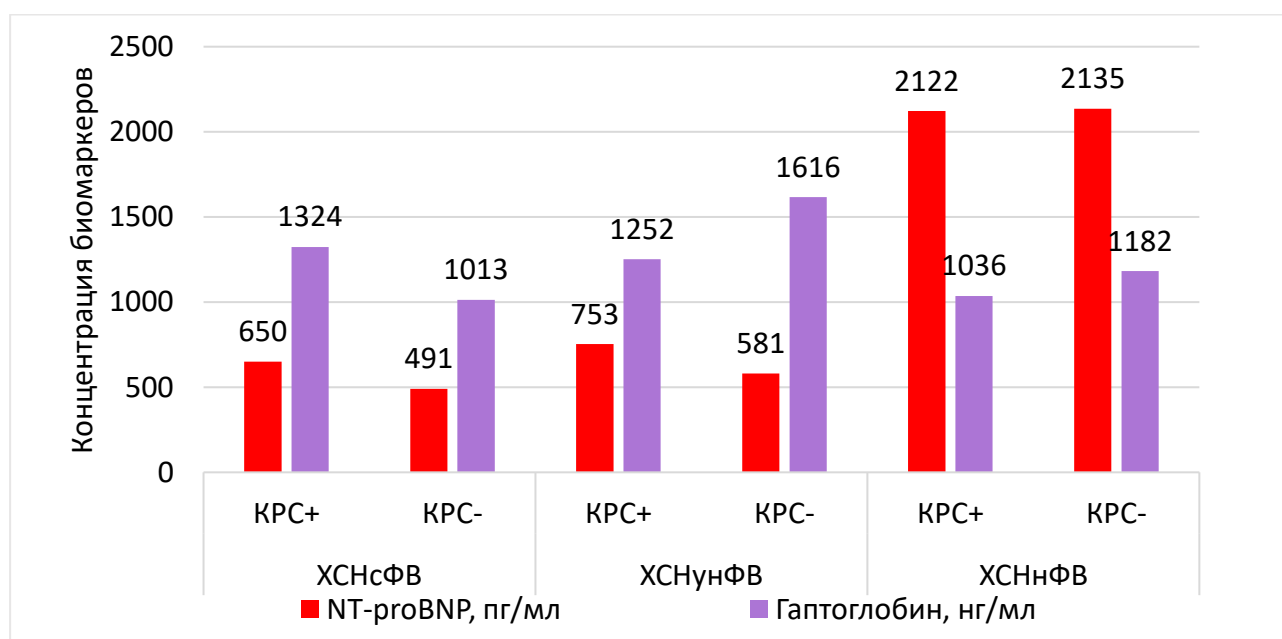


Рисунок 27 – Концентрации NT-proBNP и гаптоглобина у пациентов с КРС и без КРС у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Таким образом, наличие кардиоренального синдрома не оказывало значимого влияния на уровни NT-proBNP и гаптоглобина. При этом, независимо от наличия ренальной дисфункции у пациентов с ХСНнФВ наблюдались значимо более высокие концентрации NT-proBNP по сравнению с группами с ХСНсФВ и ХСНунФВ ($p=0,002$).

Уровни гаптоглобина также не имели значимых различий при сравнении их в группах с кардиоренальным синдромом и без него среди пациентов с одинаковой степенью систолической дисфункции. Обращала на себя внимание тенденция к более низким показателям гаптоглобина у больных ХСНнФВ ($p>0,05$ для всех сравнений).

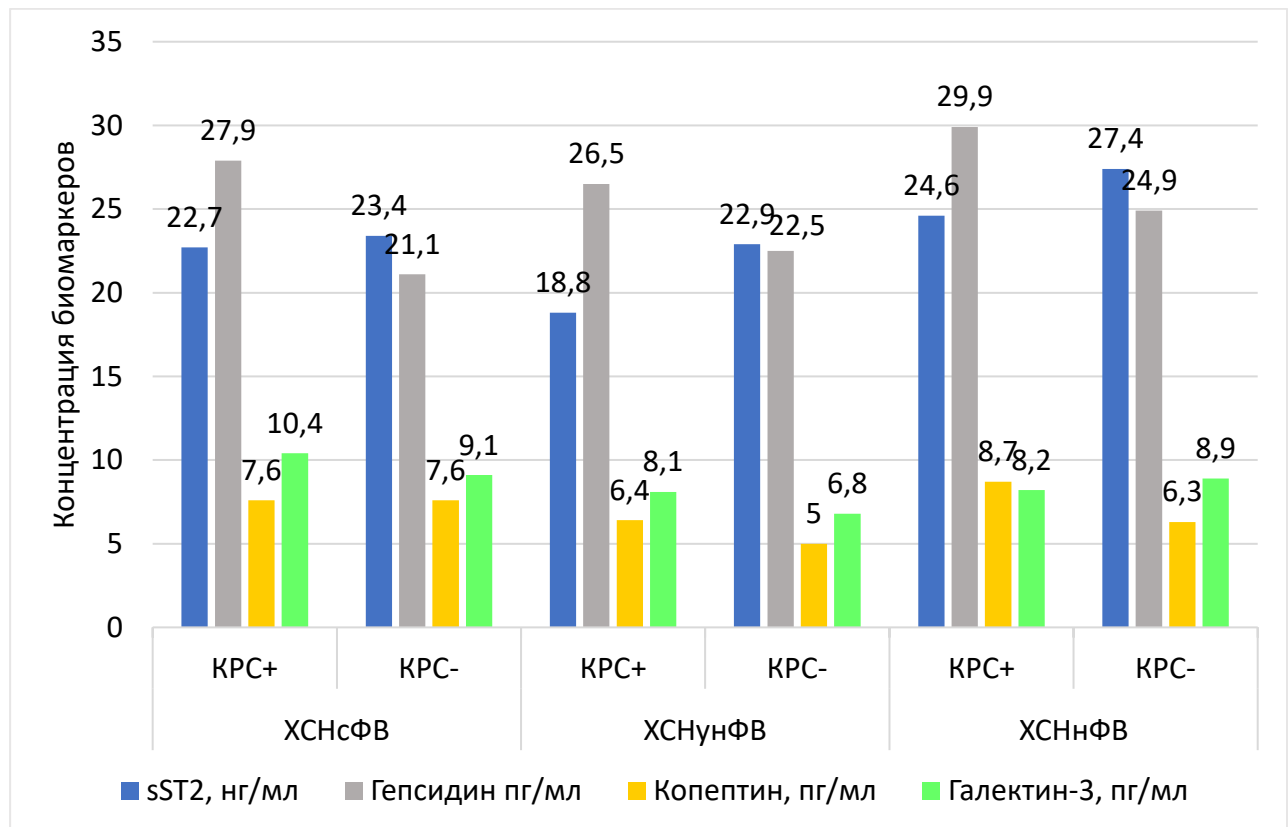


Рисунок 28 – Концентрации sST2, галектина-3, копептина и гепсидина у пациентов с КРС и без КРС у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции ($p>0,05$)

Сравнительный анализ данных позволил выявить тенденцию к более высоким значениям гепсидина у больных с КРС среди пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ, однако значимых различий между

подгруппами с нормальной и сниженной ренальной функцией выявлено не было ($p>0,05$). Уровни sST2, напротив, были незначимо ниже у больных ХСН при наличии у них кардиоренального синдрома. Значимых различий концентраций копептина и галектина-3 также выявлено не было.

Таким образом, не было отмечено значимых различий концентраций изучаемых биомаркеров у пациентов с ХСН и кардиоренальным синдромом или без него, независимо от величины ФВ ЛЖ.

Лишь в небольшой подгруппе пациентов, в которую были включены исключительно пациенты с ХСН, обусловленной ИБС и ГБ, с отсутствием у них признаков прогрессирования ХБП на протяжении последних 3 мес ($n=69$), было отмечено нарастание концентрации галектина-3 по мере снижения СКФ_{СКD-EPI} [312] (рисунок 29).

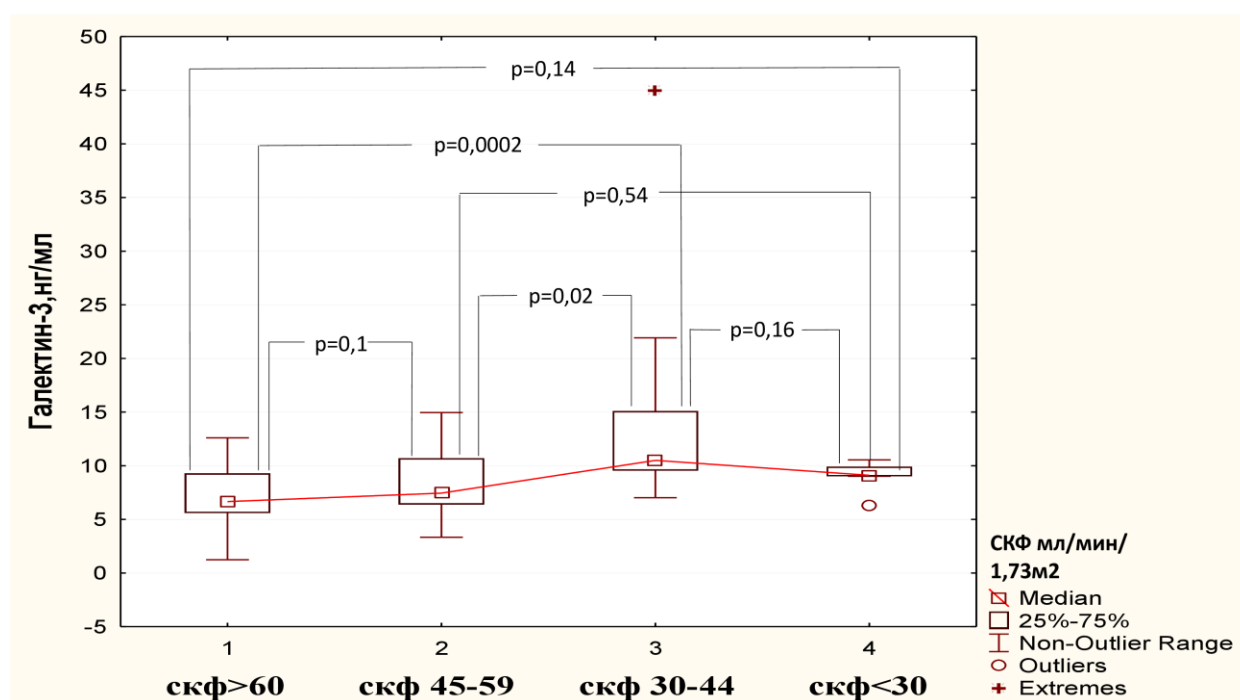


Рисунок 29 – Уровни галектина-3 у больных ХСН с разной степенью снижения СКФ_{СКD-EPI}

Для оценки пороговых значений галектина-3, увеличивающих риск наличия ХБП 3-4 стадий, а также для расчета чувствительности и специфичности данного маркера был проведен ROC-анализ, по результатам которого уровень галектина-

$3 > 10,3$ нг/мл с чувствительностью 60% и специфичностью 75% свидетельствует о высоком риске ХБП 3-4 стадии и может рассматриваться как индикатор развития кардиоренального синдрома у больных ХСН [312-313].

6.5. Маркеры активации нейрогуморальных систем, воспаления и фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сердечно-печеночным синдромом

При сравнительном анализе концентраций изучаемых биомаркеров в общей когорте пациентов с ХСН не было выявлено значимых различий у пациентов с сердечно-печеночным синдромом и без него (Таблица 49).

Таблица 49 – Концентрации кардиомаркеров у пациентов с ХСН с сердечно-печеночным синдромом и без него

Параметр	Пациенты с СПС, n=160	Пациенты без СПС, n=209	p
NT-proBNP, пг/мл	589,7 [249; 1856]	563,4 [292; 1668]	0,902
Галектин-3, нг/мл	9,13 [6,0; 11,9]	9,5 [6,9; 10,8]	0,552
Гаптоглобин, нг/мл	1103 [678; 1710]	1305 [769; 2009]	0,295
sST2, нг/мл	28,48 [19,0; 58,9]	23,21 [12,7; 45,5]	0,584
Гепсидин, нг/мл	24,5 [20,9; 34,2]	26,7 [20,9; 57,3]	0,354
Копептин, нг/мл	6,79 [5,1; 8,3]	7,5 [5,5; 9,3]	0,504

Сравнительный анализ биомаркеров с СПС и без него в подгруппах пациентов с разной степенью систолической дисфункции также не выявил значимых различий (Рисунки 30-31).

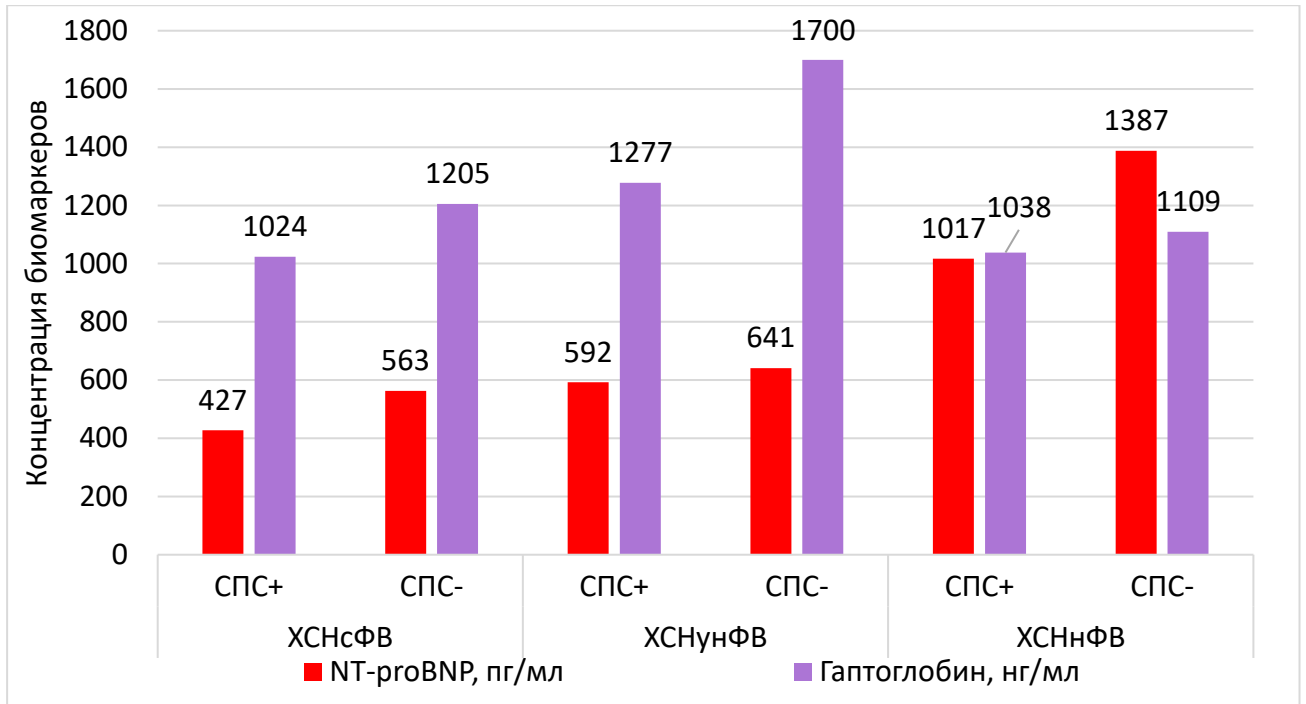


Рисунок 30 – Концентрации NT-proBNP и гаптоглобина у пациентов с СПС и без него у пациентов с разной степенью систолической дисфункции

На основании анализа полученных данных можно сделать вывод, что наличие сердечно-печеночного синдрома не оказывало значимого влияния на концентрации NT-proBNP ($p > 0,05$). Как и в случае с КРС, значимо более высокие уровни данного биомаркера были зафиксированы у больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$, по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ $> 40\%$, независимо от наличия или отсутствия у них признаков печеночной дисфункции ($p = 0,008$).

При этом у больных с ХСН с любой степенью систолической дисфункции наличие сердечно-печеночного синдрома сопровождалось тенденцией к более низким значениям гаптоглобина. Учитывая тот факт, что гепатоциты являются основными клетками организма, синтезирующими гаптоглобин, более низкие концентрации гаптоглобина у пациентов с диагностированным СПС могут рассматриваться как дополнительный маркер печеночной дисфункции у данной группы пациентов. Имеющиеся различия, однако, не достигли уровня статистической значимости. Также обращают на себя внимание несколько более низкие уровни гаптоглобина у пациентов с ХСНнФВ, по сравнению с ХСНсФВ и ХСНунФВ. Данные сравнения также не достигли уровня значимости.

Изучение концентраций sST2, галектина-3, копептина и гепсидина в подгруппах пациентов с сохраненной, умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ не выявило каких-либо закономерностей (Рисунок 31).

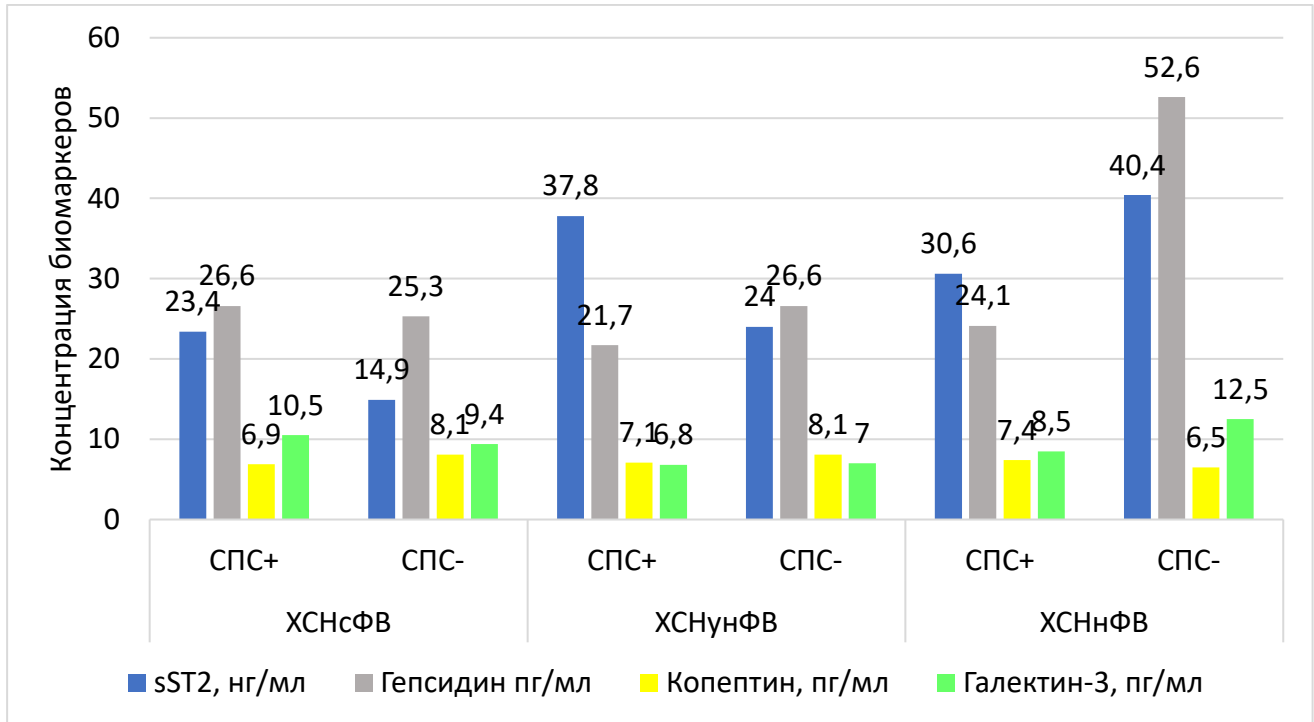


Рисунок 31 – Концентрации sST2, галектина-3, копептина и гепсидина у пациентов с СПС и без СПС у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Таким образом, наличие сердечно-печеночного синдрома не оказывало влияния на уровни основных маркеров воспаления и фиброза. Выявленные тенденции к более высоким концентрациям sST2 у больных с ХСНсФВ и ХСНунФВ при наличии СПС и гепсидина у больных ХСНунФВ и ХСНнФВ при отсутствии СПС, были статистически не значимы ($p > 0,05$).

6.6. Маркеры активации нейрогуморальных систем, воспаления и фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиогепаторенальным синдромом

В связи с поставленной задачей изучить профили биомаркеров у больных ХСН с полиорганный дисфункцией, нами проведен сравнительный анализ

концентраций NT-proBNP, sST2, галектина-3, гаптоглобина, гепсидина и копептина у больных со значениями индекса MELD-XI >11,4, являющегося в нашем исследовании критерием кардиогепаторенального синдрома, и <11,4 балла (Таблица 50).

Таблица 50 – Концентрации биомаркеров у пациентов с ХСН кардиогепаторенальным синдромом и без него

Параметр	Пациенты ХСН и КГРС, n=180	Пациенты ХСН без КГРС, n=189	p
NT-proBNP, пг/мл	658,3 [350; 2209]	512,3 [221; 1166]	0,144
Галектин-3, нг/мл	8,15 [5,9; 9,9]	9,6 [6,8; 11,9]	0,298
Гаптоглобин, нг/мл	1174 [749; 1814]	1140 [679; 1871]	0,442
sST2, нг/мл	30,27 [21,1; 57,9]	24,25 [13,1; 51,8]	0,716
Гепсидин, нг/мл	28,83 [21,1;56,9]	24,5 [20,8;31,2]	0,357
Копептин, нг/мл	7,27 [5,2; 8,1]	6,9 [5,3; 8,8]	0,791

Анализ полученных данных в общей когорте больных ХСН не выявил значимых различий концентраций изучаемых биомаркеров в подгруппах со значениями индекса MELD-XI > и <11,4 баллов ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ биомаркеров в подгруппах пациентов с разной степенью систолической дисфункции подтвердил выявленную прежде закономерность относительно концентраций NT-proBNP – величина индекса MELD-XI не оказывала влияния на показатели данного маркера миокардиального стресса. Его концентрация различалась в подгруппах больных, выделяемых на основании величины ФВ ЛЖ, и была значимо больше у пациентов ХСНнФВ, независимо от значений шкалы MELD-XI (рисунок 32).

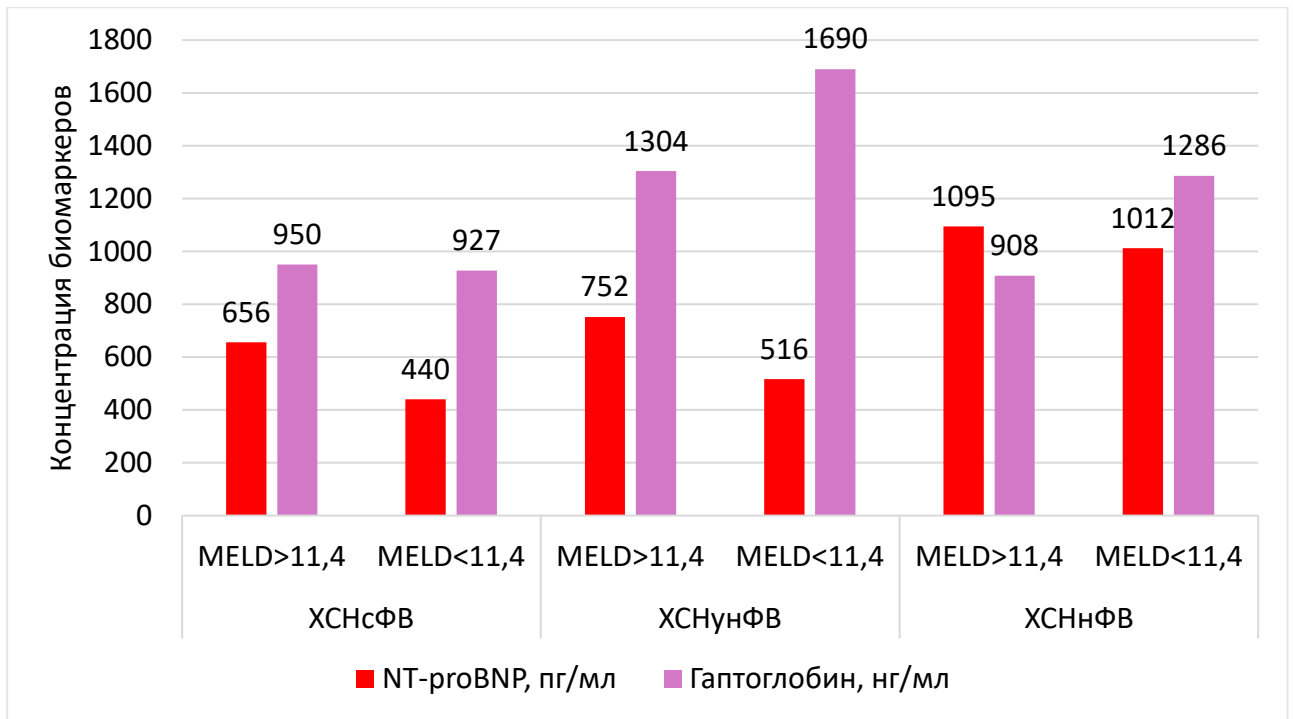


Рисунок 32 – Концентрации NT-proBNP и гаптоглобина у пациентов с КГРС и без него у пациентов с разной степенью систолической дисфункции

В группах пациентов ХСНунФВ и ХСНнФВ при значениях индекса MELD-XI > 11,4 балла была отмечена тенденция к более низким показателям гаптоглобина ($p > 0,05$).

В целом при изучении уровней sST2, галектина-3, копептина и гепсидина в подгруппах пациентов с сохраненной, умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ прослеживались те же закономерности, которые были описаны ранее при обсуждении их концентраций у больных с кардиоренальным и сердечно-печеночным синдромом.

Концентрации гепсидина, галектина-3 и копептина не различались как в подгруппах с индексом MELD-XI > и < 11,4 балла, так и в группах с разной степенью систолической дисфункции (Рисунок 33).

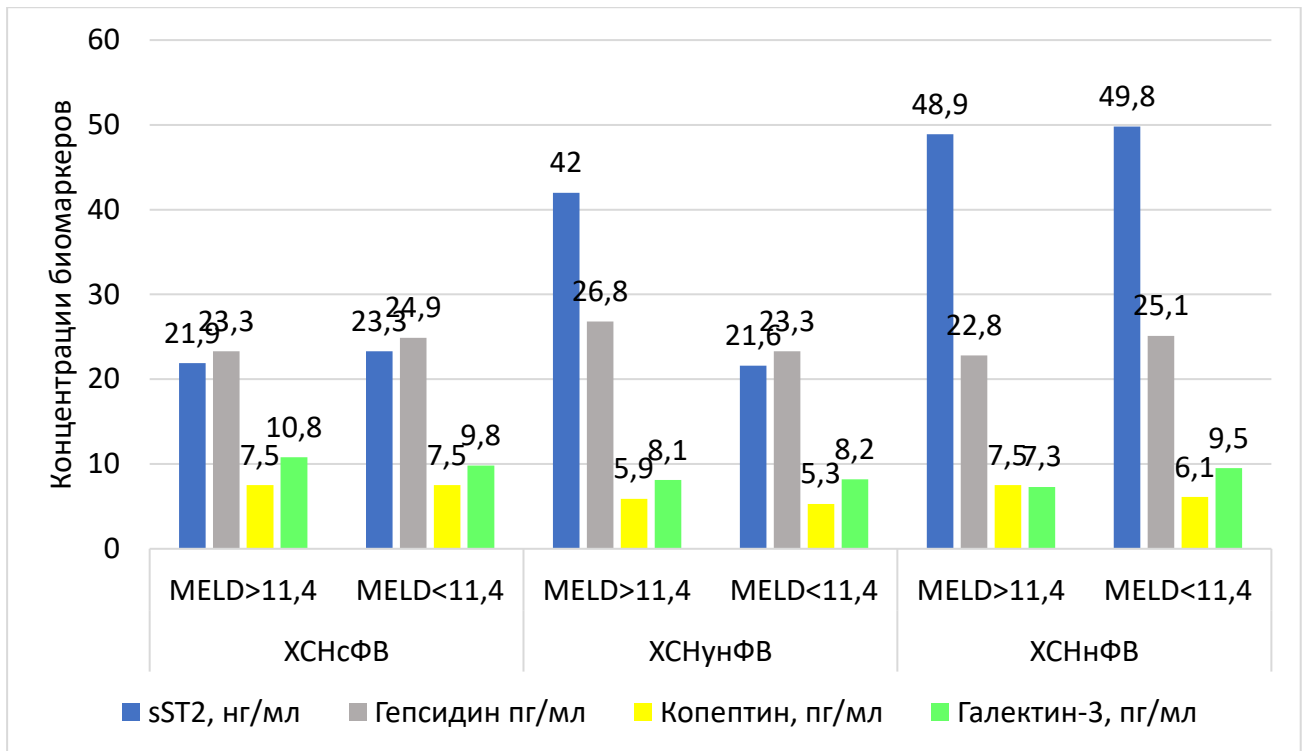


Рисунок 33 – Концентрации sST2, галектина-3, копептина и гепсидина у пациентов с КГРС и без КГРС у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции ($p>0,05$)

Значения уровня ST2 продемонстрировали четкую тенденцию к увеличению у пациентов с КГРС от группы ХСНсФВ до ХСНнФВ. У больных с индексом MELD-XI <11,4 балла показатели sST2 значимо не отличались в подгруппах ХСНсФВ и ХСНунФВ, в то время как у пациентов с ХСНнФВ они были значимо выше.

При этом только в группе ХСНунФВ выявлены значимые различия концентраций sST2 при сравнении пациентов со значениями шкалы MELD-XI > и <11,4 балла ($p<0,05$).

Анализ полученных данные позволяет установить, что у обследованных пациентов наблюдалось значимое нарастание концентраций NT-proBNP и sST2 по мере усугубления систолической дисфункции ЛЖ. Выявлены корреляционные взаимосвязи уровня NT-proBNP не только с показателями внутрисердечной гемодинамики, но и с маркерами почечного, и печеночного повреждения во всей популяции пациентов с ХСН, в то время как аналогичные взаимосвязи уровней ST2 и гаптоглобина с маркерами полиорганной дисфункции были отмечены лишь среди

пациентов ХСН_уФВ и ХСН_нФВ. Концентрации гепсидина в большей степени коррелировали с показателями печеночной дисфункции.

Полиорганная дисфункция в виде сердечно-печеночного, кардиоренального и кардиогепаторенального синдрома, а также внебольничная пневмония у больных ХСН не оказывала значимого влияния на концентрации изучаемых биомаркеров. Исключение составил лишь гаптоглобин, концентрация которого была значимо ниже у пациентов с ВП. Таким образом, ни одна из изученных биологически активных молекул не может рассматриваться как универсальный маркер полиорганной дисфункции у больных ХСН и как ее дополнительный диагностический критерий. Однако следует учитывать, что наличие кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов ассоциировано с более высокими концентрациями NT-proBNP у пациентов ХСН с любой степенью систолической дисфункции.

ГЛАВА 7. ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

В связи с тем, что основной причиной использования биологически активных молекул в повседневной клинической практике стала идея их применения в качестве суррогатных маркеров прогноза при различных заболеваниях, протекающих с неблагоприятными исходами, в том числе при ХСН, в проспективной фазе нашего исследования был проведен анализ 36-месячной выживаемости больных с разной степенью систолической дисфункции. Нам удалось отследить показатели отдаленного прогноза у 223 пациентов (91 пациент с ХСНсФВ, 69 – с ХСНунФВ, 63 – с ХСНнФВ), клиническая характеристика которых, представлена в таблице 51.

Таблица 51 – Клиническая характеристика пациентов проспективного этапа исследования

Параметр	ХСНсФВ n=91	ХСНунФВ n=69	ХСНнФВ n=63	p
Возраст, лет	74,1±11,5	73,2±12,4	70±11,7	p ₁₋₂ = 0,46 p ₁₋₃ = 0,056 p ₂₋₃ = 0,23
Пол: м/ж, n (%)	34 (37,4%) / 57 (62,6%)	43 (62,3%) / 26 (37,7%)	42 (66,7%) /21 (33,3%)	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,32
ИМТ, кг/ м ² ,	32 [27,3; 37,1]	30,3 [26,2; 37,2]	28 [23,8; 33]	p ₁₋₂ = 0,59 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₂₋₃ = 0,025

Продолжение Таблицы 51

Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко				
I ст., n (%)	8 (8,7%)	5 (7,2%)	0	$p_{1-2} = 0,647$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,005$
IIA ст., n (%)	40 (44%)	14 (20,3%)	17 (27%)	$p_{1-2} = 0,012$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,07$
IIB ст., n (%)	40 (44%)	43 (62,3%)	32 (50,8%)	$p_{1-2} = 0,09$ $p_{1-3} = 0,135$ $p_{2-3} = 0,217$
ФК NYHA				
II ФК, n (%)	28 (30,8%)	9 (13%)	6 (9,6%)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,063$
III ФК, n (%)	53 (58,2%)	46 (66,7%)	29 (46,1%)	$p_{1-2} = 0,534$ $p_{1-3} = 0,078$ $p_{2-3} = 0,032$
IV ФК, n (%)	10 (11%)	14 (20,3%)	26 (41,3)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,025$

Сравнительный анализ данных пациентов, включенных в проспективный этап исследования, не показал значимых различий всех клинико-антропометрических, инструментальных и лабораторных данных с результатами генеральной совокупности ($p > 0,05$ для всех сравнений). Таким образом, данная когорта больных представляла собой репрезентативную выборку пациентов, включенных в исследование.

7.1. Показатели общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин, которая в обследованной когорте из 233 пациентов за 36 ± 3 мес наблюдения составила 77 (33,1%).

Показатели трехлетней выживаемости, оцениваемые методом log-rank тест на основании построения кривых Каплана-Майера, значительно различались у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции: при ХСНсФВ она составила 77,6%, при ХСНунФВ – 58%, при ХСНнФВ – 48,7% (Рисунок 34).

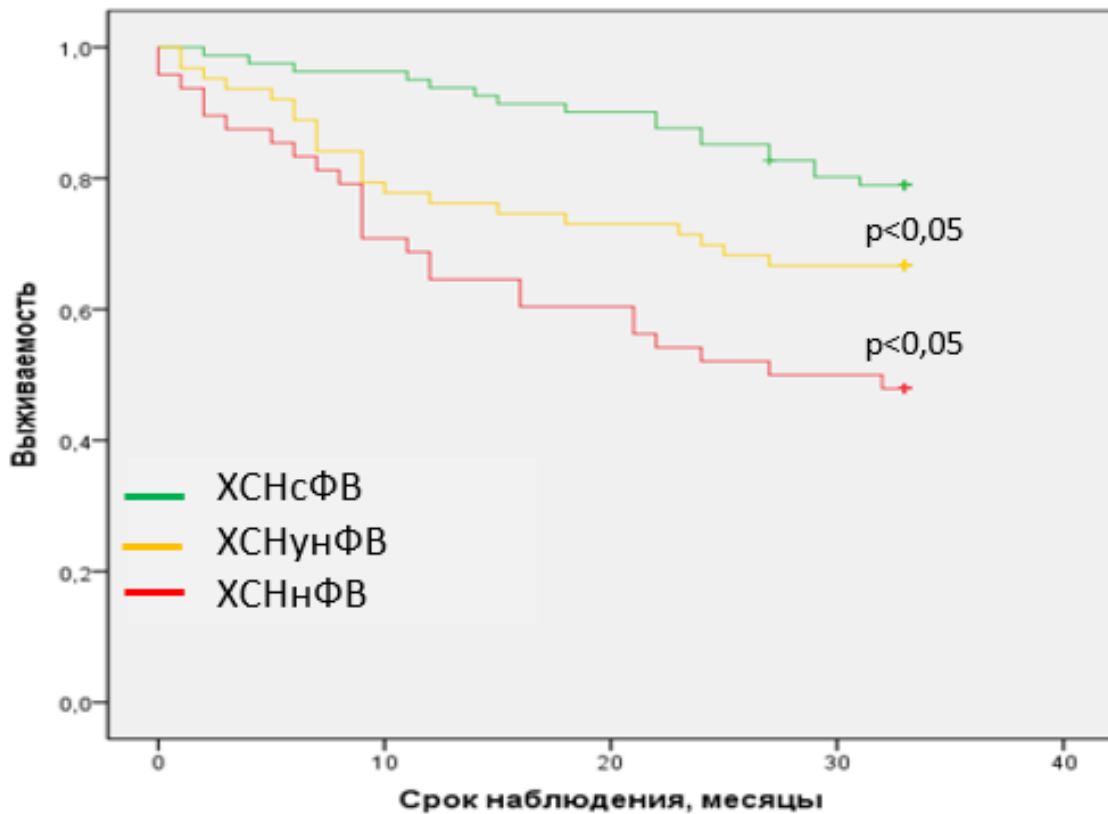


Рисунок 34 – Кривые Каплана-Майера 36-месячной выживаемости больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции (log-rank тест)

Обращает на себя внимание тот факт, что значимое расхождение кривых Каплана-Майера в группах больных ХСН с сохраненной, умеренно сниженной и низкой ФВ у наблюдалось в сроки более 12 месяцев наблюдения, в то время как

показатели летальности между группами ХСНнФВ и ХСНунФВ не имели значимых различий вплоть до 12 месяцев.

Дополнительный анализ данных показал, что у больных ХСН показатели сердечно-сосудистой смертности (ССС) были несколько ниже показателей смертности от других причин – 42,9% (33 пациента) и 57,1% (44 пациента) соответственно.

Наиболее частыми причинами сердечно-сосудистой смертности (ССС) у больных с ХСН явились декомпенсация ХСН (23 пациента – 69,7%) и острые ишемические события в виде острого (2 (6%) пациента) или повторного (3 (9%) пациентов) инфаркта миокарда и ОНМК (3 (9%) пациентов). В одном случае причиной смерти стал артериальный тромбоз артерий нижней конечности с развитием влажной гангрены. У 1 пациента характер летального исхода соответствовал критериям внезапной сердечной смерти.

Другими, наиболее частыми причинами смерти стали пневмонии, в том числе вызванные вирусом SARS-CoV-2 – 35 пациентов, что составило 84,6% смертей от других (не сердечных) причин. У 3 пациентов (6,8%) наблюдалось развитие и прогрессирование онкологических (рак легких, рак желудка) и онкогематологических заболеваний (лимфома, осложнившаяся развитием аутоиммунной гемолитической анемии). У одного пациента, страдавшего тяжелой ХСН с ФВ 23%, причиной смерти стала инфекция, вызванная *Clostridium tetani* (столбняк).

7.2. Клиническая характеристика пациентов, достигших и не достигших конечной точки

Нами был проведен сравнительный анализ клинико-антропометрических и инструментально-лабораторных данных пациентов, достигших конечной точки, и выживших в течение 36 ± 3 месяцев наблюдения (Таблицы 52-54).

Таблица 52 – Сравнительный анализ клинико-anamнестических характеристик у пациентов, достигших и не достигших конечной точки

Показатель	Жив n=146	Умер n=77	p
Возраст, г	72 [64; 79,8]	78 [70; 82]	0,02
ИМТ, кг/м ²	30,4 [26,5; 36,8]	30,6 [25,7; 34,8]	0,18
ФК NYHA	2,88±0,65	3,2±0,56	0,0005
Кардиальные коморбидные заболевания, n (%)			
ГБ	139 (95,2%)	71 (97%)	0,25
ИБС	141 (96,6%)	69 (95%)	0,54
Постинфарктный кардиосклероз	62 (42,5%)	48 (65,8%)	0,001
АКШ/МКШ в анамнезе	7 (4,7%)	6 (8%)	0,45
ЧКВ в анамнезе	16 (11%)	9 (12%)	0,71
Ревматический порок сердца	5 (3,4%)	6 (8%)	0,12
Дегенеративный порок сердца	20 (13,7%)	7 (9,6%)	0,35
Порок сердца в исходе ИЭ	2 (1,4%)	1 (1,3%)	0,76
Дилатационная КМП	8 (5,5%)	3 (4,3%)	0,73
Нарушения ритма сердца	89 (61%)	55 (75%)	0,04
Электрокардиостимулятор	10 (6,8%)	7 (9,5%)	0,54
Некардиальные коморбидные заболевания, n (%)			
Дисциркуляторная энцефалопатия, в т.ч. ОНМК в анамнезе	11 (7,5%)	9 (12%)	0,23
Пневмония при поступлении	42 (28,6%)	41 (56%)	0,0002
Бронхообструктивные заболевания	49 (33,5%)	25 (34%)	0,68
Перенесенная ТЭЛА	3 (2%)	5 (7%)	0,12
Синдром обструктивного ночного апноэ	17 (11,6%)	4 (5%)	0,14
Анемия легкой степени	28 (19,2%)	17 (23%)	0,43
СД 2 типа	51 (34,9%)	19 (26%)	0,23

Продолжение Таблицы 52

Заболевания щитовидной железы	32 (21,9%)	18 (25%)	0,67
Язвенная болезнь / хронический гастродуоденит, ремиссия	46 (31,5%)	16 (22%)	0,14
Желчнокаменная болезнь	15 (9,6%)	12 (16%)	0,19
Почечнокаменная болезнь ± кисты почек	40 (27,4%)	17 (23%)	0,64
ХБП	80 (54,7%)	52 (71%)	0,37
НАЖБП	11 (7,5%)	8 (11%)	0,37
Кардиальный фиброз печени	3 (2%)	6 (8%)	0,07
Заболевания суставов и позвоночника	32 (21,9%)	17 (22,3%)	0,63
Количество коморбидных заболеваний, $M \pm \sigma$	6,48 \pm 2,9	7,15 \pm 1,82	0,02
Индекс коморбидности Charlson, Me [Q1;Q3]	10,8 [9,6;13]	12 [11; 13,8]	0,01

Пациенты, достигшие конечной точки, характеризовались значимо более старшим возрастом, более высоким ФК ХСН по NYHA, они значимо чаще имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе и пневмонию на момент включения в исследование. Значимых различий по другим этиологическим факторам ХСН, встречаемости других кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний выявлено не было. При этом пациенты, достигшие конечной точки, отличались большим общим числом кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, а также значимо более высокими значениями индекса коморбидности Charlson ($p < 0,05$).

Значимых различий терапии, получаемой пациентами, достигшими и не достигшими конечной точки, на проспективном этапе исследования, выявлено не было (Таблица 53).

Таблица 53 – Сравнительная характеристика получаемой терапии среди пациентов, достигших и не достигших конечной точки

Показатель, n (%)	Жив n=146	Умер n=77	p
иАПФ	110 (75,3%)	63 (81,8%)	0,512
БРА	22 (15,1%)	9 (11,6%)	0,313
АРНИ	5 (3,4%)	3 (3,9%)	0,897
Бета-адреноблокаторы	151 (97%)	69 (95%)	0,541
АМКР	72 (49,3%)	32 (41,5%)	0,412
Петлевые диуретики	95 (65,1%)	66 (85,7%)	0,067
ТД	17 (11,6%)	8 (10,4%)	0,815
иНГКТ-2	51 (32,9%)	29 (37,7%)	0,614
Сердечные гликозиды (дигоксин)	12 (8,2%)	7 (9,1%)	0,733
Статины	78 (53,4%)	52 (67,5%)	0,145
Амиодарон	22 (15,1%)	18 (23,4%)	0,188
Соталол	9 (6,1%)	4 (5,2%)	0,765
Антиагреганты	25 (17,1%)	14 (18,1%)	0,855
ПОАК	85 (58,2%)	54 (70,1%)	0,072
Антагонисты кальция	7 (4,8%)	4 (5,2%)	0,814
Примечания: АМКР – Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – Ангиотензиновых рецепторов и непрлизина ингибиторы, БРА – Блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГКТ-2 – Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ПОАК – Прямые оральные антикоагулянты, ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики			

Пациенты, достигшие конечной точки, и выжившие с одинаковой частотой получали терапию препаратами основных групп, используемых в лечении ХСН – блокаторами РААС, бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа ($p > 0,05$). Пациенты, достигшие конечной точки, несколько

чаще принимали петлевые диуретики, статины и ПОАК, что, очевидно, связано с наличием у них более выраженных признаков отечного синдрома, большей частотой перенесенного инфаркта миокарда и ФП, однако значимых различий по частоте использования каждой группы лекарственных средств выявлено не было ($p>0,05$). В каждой группе подавляющее большинство пациентов получали медикаментозную терапию в соответствии с уровнем ФВ ЛЖ согласно действующим клиническим рекомендациям по ХСН [43].

В связи с тем, что частота внебольничной пневмонии, диагностированной на момент включения пациента в исследование, была значимо выше у пациентов, достигших конечной точки, нами была проведена оценка влияния внебольничной пневмонии на прогноз пациентов с ХСН. Для этого нами были проанализированы показатели госпитальной летальности, которые составили 4 (4,8%) пациента в группе ВП и 3 (2%) в группе сравнения ($p<0,05$). Среди больных 1 группы в 3 случаях причиной смерти была тяжелая пневмония с прогрессирующим увеличением объема поражения легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки и нарастающая дыхательная недостаточность. Одним умершим был один из трех пациентов, имевших на момент поступления в стационар индекс CURB-65=3 балла и госпитализированный по тяжести состояния в отделение реанимации и интенсивной терапии. Еще у 1 пациента с ВП и 3 пациентов без ВП смерть наступила от прогрессирующей декомпенсации ХСН с присоединением полиорганной недостаточности.

Для определения влияния кардиопульмонального синдрома на отдаленный прогноз методом logrank test был проведен анализ кривых Каплана-Майера (рисунок 35).

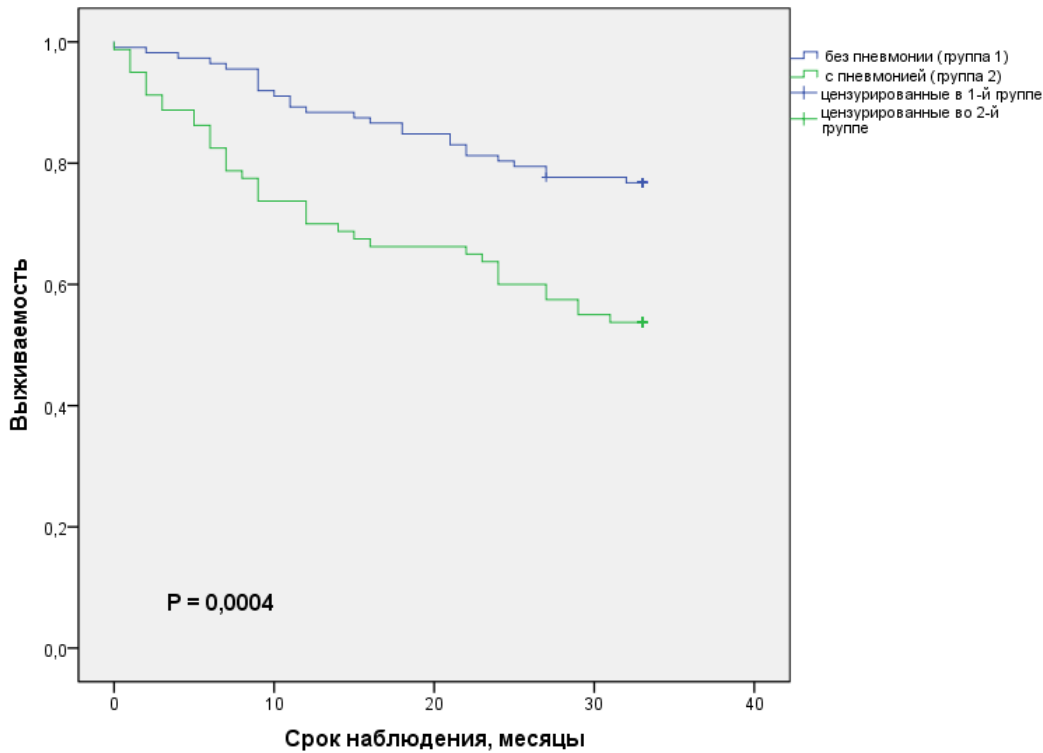


Рисунок 35 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов ХСН в зависимости от наличия кардиопульмонального синдрома (для оценки различий использовался logrank test)

Годичная выживаемость пациентов, перенесших ВП, составила 72,4%, а без ВП – 92,8% ($p < 0,001$), а трехлетняя – 55,1% и 78,6% соответственно ($p = 0,0004$).

Полученные данные позволяют рассматривать кардиопульмональный синдром, имеющийся на момент госпитализации, как потенциальный фактор неблагоприятного прогноза у больных с ХСН. Однако адекватным методом статистической обработки данных для установления факторов риска неблагоприятного прогноза являются не использованные ранее методы описательной статистики, а одно- и многофакторный регрессионный анализ, результаты которого будут представлены далее (см. раздел 7.5.1).

7.3. Сравнительный анализ основных инструментально-лабораторных характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки

7.3.1. Сравнительный анализ основных эхокардиографических характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки

Сравнительный анализ основных инструментально-лабораторных характеристик пациентов с ХСН показал, что пациенты, достигшие конечной точки, отличались значимо более выраженными признаками структурно-функционального ремоделирования левого и правого желудочка по сравнению с выжившими (Таблица 54).

Таблица 54 – Сравнительный анализ ЭхоКГ характеристик пациентов с ХСН, достигших и не достигших конечной точки

Показатель	Жив, n=146	Умер, n=77	p
ФВ ЛЖ, %	50 [41; 59,8]	41 [36; 51,5]	0,001
КДР ЛЖ, мм	48 [43; 52]	50 [46; 52,2]	0,853
КСР ЛЖ, мм	35 [31;40]	41 [31; 44]	0,320
КДО ЛЖ, мл	100 [83; 122]	119 [107;152]	0,03
КСО ЛЖ, мл	42 [39;71]	67 [43; 96]	0,001
УО, мл	64 [60; 72]	67 [54; 70]	0,568
МЖП, мм	11,5 [9,8;12,5]	12 [11; 12,5]	0,763
ЗСЛЖ, мм	10 [9;10,5]	10 [9; 10,5]	0,689
ИММЛЖ, г/м ²	100 [81; 117]	110 [92; 126]	0,09
Объем ЛП, мл	71 [66;95]	90 [74; 101]	0,03
СДЛА, мм рт.ст.	28 [21; 44]	40 [26,5; 52]	0,004

Продолжение таблицы 54

dНПВ, мм	20 [20;21]	20,5 [19;23]	0,129
ФВ ПЖ, %	62 [57;67]	57 [53;63]	0,304
Примечание: Сокращения те же, что в Таблице 19			

Так в когорте пациентов, достигших конечной точки, наблюдались выраженные признаки дезадаптивного ремоделирования в виде дилатации полости ЛЖ и ЛП и значимо более низкого уровня ФВ ЛЖ ($p=0,001$). Прямые признаки более выраженной правожелудочковой недостаточности в группе больных ХСН, достигших конечной точки, не были установлены – различия показателей ФВ ПЖ не были значимыми, однако у выживших больных отмечался значимо более низкий уровень легочной гипертензии по сравнению с достигшими конечной точки ($p<0,004$).

7.3.2. Сравнительная характеристика показателей микрогемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки

Сравнительный анализ состояния микроциркуляции показал отсутствие значимых различий большинства показателей у больных ХСН, достигших и не достигших конечной точки (Таблица 55).

Таблица 55 – Параметры МКЦ у пациентов, достигших и не достигших конечной точки

Параметр, Ме [25%; 75%]	Жив n=146	Умер n=77	p
ПМ, П.Е.	7,38 [6,8; 8,3]	7 [6,3; 7,5]	0,043
М _{нутр}	1,78 [1,4; 2,2]	1,64 [1,27; 2,07]	0,89
М _{шунт}	5,3 [4,2; 6,1]	5,7 [4,8; 6,6]	0,414

Продолжение таблицы 55

Кv, %	6,02 [4,09; 8,05]	5,97 [5,37; 7,89]	0,767
σ, П.Е.	0,46 [0,25; 0,55]	0,45 [0,35; 0,57]	0,475
Аэ, П.Е.	0,1 [0,06; 0,13]	0,09 [0,08; 0,17]	0,297
Аэ, %	5,9 [3; 10,3]	3,36 [2,24; 7,43]	0,047
Ан, П.Е.	0,13 [0,10; 0,16]	0,09 [0,05; 0,12]	0,03
Ан, %	11 [6,6; 16,2]	6,1 [3,1; 10,9]	0,01
Ам, П.Е.	0,13 [0,09; 0,18]	0,09 [0,08; 0,14]	0,072
Ам, %	10,5 [7,2; 16,6]	12,8 [7,9; 15,2]	0,227
Ад, П.Е.	0,15 [0,12; 0,21]	0,13 [0,11; 0,17]	0,08
Ад, %	16,4 [14; 23,3]	13,1 [9,1; 26,6]	0,115
Ас, П.Е.	0,25 [0,22; 0,33]	0,22 [0,16; 0,38]	0,654
Ас, %	48,2 [37,4; 58,9]	48,6 [35; 61,9]	0,551
Примечания: Сокращения те же, что в Таблице 25			

Таким образом, особенности гемодинамики в системе микроциркуляторного русла у пациентов, достигших конечной точки, характеризовались значимо меньшей величиной показателя микроциркуляции, а также тенденцией к снижению вклада Мнутр за счет увеличения Мшунт.

При отсутствии значимых различий абсолютных значений отдельных регулирующих флаксмоций, у больных, достигших первичной точки по сравнению с выжившими, было отмечено снижение вклада амплитуд эндотелиального (Аэ) частотного диапазона, что является отражением более выраженной эндотелиальной дисфункции. Снижение вклада нейрогенного частотного диапазона (Ан) может рассматриваться в рамках нарушения иннервации (десимпатизации) периферических отделов сосудистого русла у пациентов с ХСН.

7.3.3. Сравнительный анализ лабораторных характеристик пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки

Сравнительный анализ большинства показателей общего анализа крови не выявил значимых различий в группе пациентов, достигших первичной конечной точки, по сравнению с умершими, в то время как некоторые показатели биохимического анализа крови существенно различались (Таблица 56).

Таблица 56 – Сравнительный анализ лабораторных характеристик пациентов с ХСН, достигших и не достигших конечной точки

Показатель	Жив, n=146	Умер, n=77	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,92 [5,79; 8,59]	7,51 [5,99; 8,86]	0,25
Гемоглобин, г/л	139 [126; 148]	134 [121; 144]	0,06
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	220 [178; 262]	202 [164; 259]	0,58
СОЭ, мм/ч	20,5 [11,8; 33]	20 [10,8; 38,8]	0,43
Креатинин, мкмоль/л	102 [92,3; 117]	114 [93,4; 138,4]	0,042
СКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73м ²	53 [44,9; 64]	49 [36,9; 61]	0,07
Азот мочевины, ммоль/л	7,5 [5,9; 9,3]	9,5 [6,7; 12,7]	0,0001
Калий, ммоль/л	4,6 [4,4; 4,9]	4,6 [4,01; 5]	0,84
Натрий, ммоль/л	144 [141; 147]	142 [138; 145]	0,21
Железо, мкмоль/л	12 [8,4; 17,1]	8,5 [6,3; 11,5]	0,34
АСТ, ЕД/л	26 [21,3; 33]	28 [20; 39]	0,32
АЛТ, ЕД/л	22 [17; 34]	20,2 [13,7; 26]	0,36
ГГТП, ЕД/мл	41 [25,5; 53,5]	33,5 [25,3; 41,8]	0,44
Щелочная фосфатаза, ЕД/мл	199 [155; 247]	230 [176; 298]	0,12
Альбумин, г/л	41,9 [36,5; 44,2]	38,1 [33,7; 40,1]	0,03
Общий билирубин, мкмоль/л	14,9 [10,6; 20,7]	15,1 [10,4; 21,9]	0,41
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,9 [3,6; 6,4]	8,6 [5,7; 10,9]	0,07

Продолжение таблицы 56

Холестерин общий, ммоль/л	4,77 [3,7; 5,9]	4,01 [3,26; 5,07]	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,02; 1,54]	1,17 [0,81; 1,61]	0,39
ЛПНП, ммоль/л	2,92 [2,05; 3,74]	2,34 [1,85; 2,7]	0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,59 [0,42; 0,99]	0,53 [0,37; 0,71]	0,03
Глюкоза, ммоль/л	6,04 [5,3; 7,2]	6,37 [5,3; 7,3]	0,83
МНО	1,02 [0,94; 1,14]	1,15 [0,98; 1,38]	0,02
MELD-XI, баллы	10,6 [8,2; 12,8]	12,2 [9,7; 15,1]	0,001

У пациентов, достигших конечной точки, отмечались более выраженные признаки полиорганной дисфункции в виде значимо более высоких показателей креатинина и мочевины. При этом значения СКФ_{СКД-ЕРІ} в сравниваемых группах не имели значимых различий ($p=0,07$), что обусловлено присутствием в формуле расчета СКФ_{СКД-ЕРІ} таких параметров как пол и возраст.

В группе пациентов, достигших конечной точки, наблюдались более выраженные признаки печеночно-клеточной недостаточности в виде более низких уровней сывороточного альбумина (38,1 [33,7; 40,1] vs 41,9 [36,5; 44,2] ммоль/л, $p=0,03$), общего холестерина (4,01 [3,26; 5,07] vs 4,77 [3,7; 5,9] ммоль/л, $p=0,001$) и его проатерогенных фракций – ХС ЛПНП (2,34 [1,85; 2,7] vs 2,34 [1,85; 2,7] ммоль/л, $p=0,001$) и ХС ЛПОНП (0,53 [0,37; 0,71] vs 0,59 [0,42; 0,99] ммоль/л, $p=0,03$) при сравнимой доле пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию, в группах.

Показатели индекса MELD-XI у пациентов, достигших конечной точки, составили 12,2 [9,7; 15,1] балла, что было значимо выше, чем у выживших в течение 36 ± 3 мес – 10,6 [8,2; 12,8] балла ($p=0,001$) (Рисунок 36).

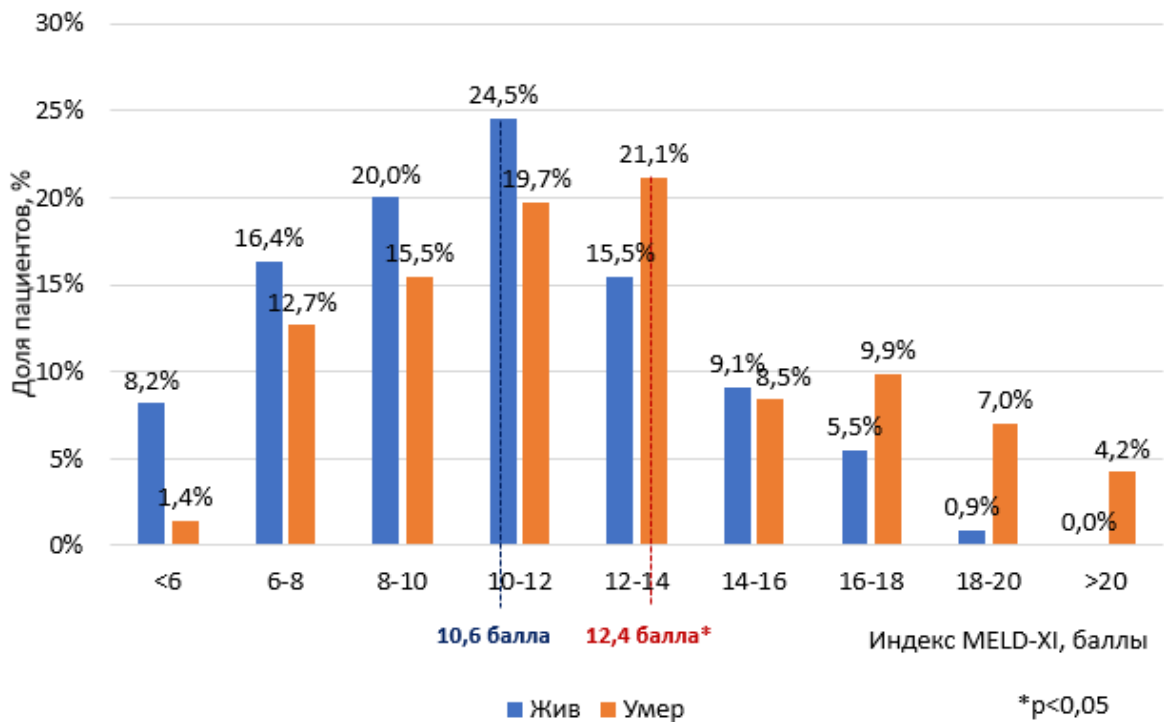


Рисунок 36 – Значения индекса MELD-XI у пациентов, достигших и не достигших конечной точки

Показательно, что медианные значения индекса MELD-XI у выживших были ниже медианных значений в общей когорте пациентов (11,4 балла), в то время как у умерших – значимо выше. У 2/3 пациентов, достигших конечной точки, значения индекса MELD-XI превышали 11,4 балла, в то время как у выживших наблюдалось обратное соотношение (Рисунок 37).

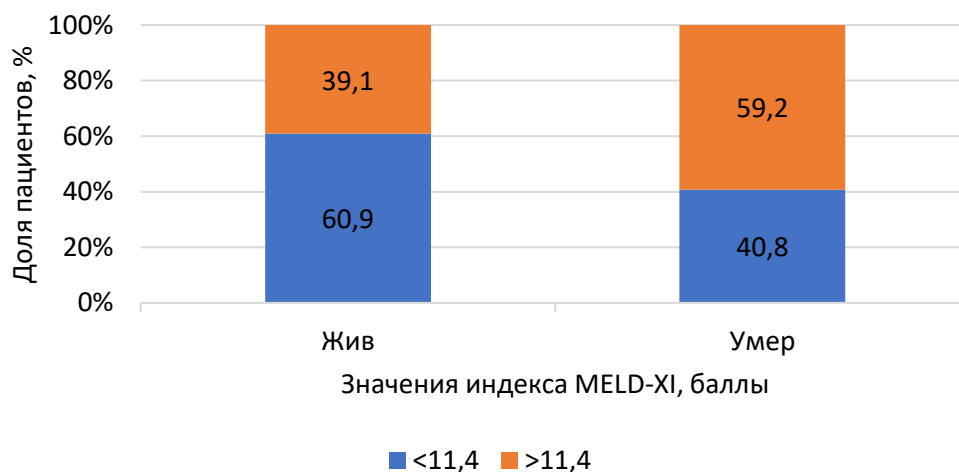


Рисунок 37 – Доля пациентов, достигших и не достигших конечной точки, со значениями индекса MELD-XI более и менее 11,4 балла

Таким образом, значения индекса MELD-XI >11,4 баллов, расцениваемые нами как признак кардиогепаторенального синдрома в рамках полиорганной печеночно-почечной дисфункции, могут расцениваться как проявление истощения функционального резерва обоих органов и рассматриваться в качестве потенциального предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

7.4. Сравнительный анализ основных биомаркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, достигших и не достигших конечной точки

В соответствии с задачами нашего исследования был проведен сравнительный анализ уровней изучаемых биомаркеров у пациентов, достигших конечной точки, и выживших больных (Таблица 57).

Таблица 57 – Сравнительный анализ концентраций биомаркеров у пациентов с ХСН, достигших и не достигших конечной точки

Показатель	Жив, n=146	Умер, n=77	p
NT-proBNP, пг/мл	468,1 [203,2;1142,4]	987 [421,7;2365]	0,002
Колептин, нг/мл	6,96 [5,11;8,23]	6,64 [5,33;9,16]	0,629
ST2, нг/мл	23,29 [14,9;33,1]	53,76 [21,1;93,5]	0,017
Галектин-3, нг/мл	8,85 [6,67;11,53]	9,92 [5,88;10,69]	0,718
Гаптоглобин, нг/мл	1086 [686;1717]	1286 [748,1;1957,9]	0,689
Гепсидин, нг/мл	27,1 [22,94; 53,72]	22,5 [19,09;37,17]	0,207

Из всех проанализированных биомаркеров только NT-proBNP и ST2 были значимо выше в когорте больных, достигших конечной точки, по сравнению с выжившими (1065,5 [432,6;2459,9] vs 529,05 [200,3;1297,9] пг/мл, p=0,001 и 55,05 [20,26;100,83] vs 23,46 [14,95;34,88] нг/мл, p= 0,009]. Значимо более высокие

уровни NT-proBNP у умерших больных наблюдались в группах с любой степенью систолической дисфункции (Рисунок 38).

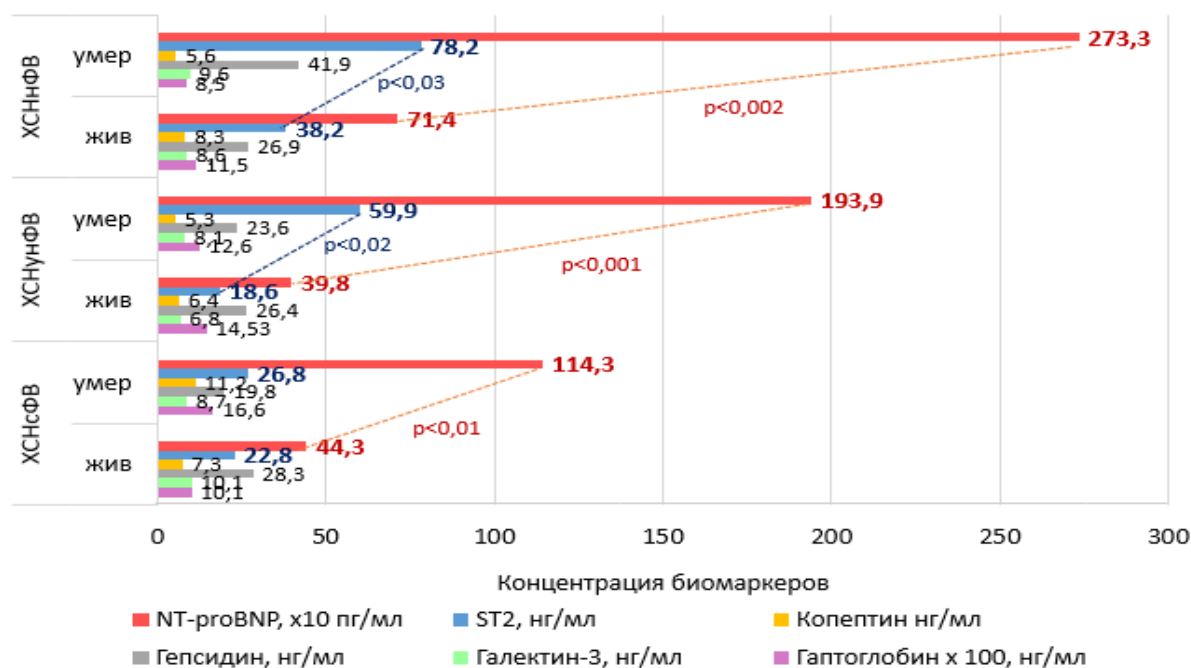


Рисунок 38 – Концентрации биомаркеров у пациентов XСН с разной степенью систолической дисфункции

Концентрации sST2 среди достигших конечной точки были значительно выше у пациентов, страдающих XСН с ФВ ЛЖ <50% ($p < 0,05$). При XСНсФВ отмечена лишь тенденция к более высоким показателям sST2 у умерших пациентов ($p > 0,05$). Также отмечено отсутствие значимых различий исходных концентраций sST2 у умерших пациентов в группах XСНнФВ и XСНунФВ [385].

У больных в группе XСНсФВ, достигших конечной точки, зарегистрирован достоверно более высокий уровень коцептина – 11,23 [8,11;15,26] нг/мл, по сравнению с выжившими – 7,3 [5,15;8,17], $p = 0,034$. Значимых различий уровней других маркеров отмечено не было.

7.5. Оценка клинических и лабораторных факторов риска неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью

7.5.1. Результаты однофакторного анализа в оценке факторов риска неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью

В связи с наличием большого количества клинических, инструментальных и лабораторных факторов, способных повлиять на прогноз больных, у наших пациентов для определения факторов риска неблагоприятного прогноза был проведен однофакторный регрессионный анализ. По результатам однофакторного регрессионного анализа было установлено, что независимыми значимыми предикторами развития летального исхода у больных ХСН являются: ФВ ЛЖ <40%, ВП на момент включения в исследование, признаки полиорганной дисфункции в виде повышенных значений индекса MELD-XI, а также уровни NT-proBNP и ST2 (таблица 58).

Наиболее высокий показатель относительного риска развития неблагоприятных исходов отмечен для перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе – RR 4,26 (95% ДИ 1,54-11,78), что позволяет рассматривать постинфарктный кардиосклероз как наиболее значимый фактор риска неблагоприятного прогноза у больных с ХСН. Сниженная ФВ ЛЖ также ожидаемо оказалась неблагоприятным прогностическим фактором.

Таблица 58 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска развития летального исхода

Факторы риска	RR	95% ДИ	p
Возраст	1,024	0,999-1,049	0,060
Мужской пол	0,953	0,58-1,563	0,850
ИМТ	0,969	0,936-1,004	0,083
ФВ ЛЖ <40%	2,451	1,478-4,064	0,001

Продолжение таблицы 58

Пневмония	2,398	1,451-3,962	0,028
ОИМ в анамнезе	4,262	1,54-11,78	0,005
ФП	3,134	1,06-9,24	0,039
Анемия	3,175	1,003-10,04	0,049
MELD-XI	2,345	1,274-4,315	0,006
СКФ _{СКД-EP1}	0,991	0,975-1,007	0,246
NT-proBNP	1,0004	1,0001-1,0005	0,002
sST2	1,011	1,007-1,021	0,035
Галектин-3	1,016	0,978-1,054	0,417
Гаптоглобин	1,000	1,000-1,000	0,740
Копептин	1,032	0,916-1,163	0,601
Гепсидин	1,000	1,000-1,000	0,270

Высоким относительным риском в отношении неблагоприятного исхода обладали такие кардиальные и некардиальные коморбидные состояния как фибрилляция предсердий (RR 3,13 (95%ДИ 1,06-9,24)), анемия (RR 3,18 (95%ДИ 1,03-10)), внебольничная пневмония (RR 2,39 (95%ДИ 1,45-4)).

По результатам однофакторного регрессионного анализа не было выявлено значимого влияния на выживаемость пациентов таких потенциально важных факторов как возраст, мужской пол, ИМТ, величина СКФ.

Обращает на себя внимание отсутствие среди факторов риска неблагоприятного прогноза каких-либо эхокардиографических параметров, кроме ФВ ЛЖ, а также показателей кровотока в микроциркуляторном русле.

Среди кардиобиомаркеров отмечена прогностическая значимость лишь NT-proBNP (RR 1,0004 (95%ДИ 1,0001-1,0005), $p=0,002$) и ST2 (RR 1,011 (95%ДИ 1,007-1,021), $p=0,035$). Влияния других изучаемых биологически активных молекул – галектина-3, гаптоглобина, гепсидина, копептина, на прогноз больных отмечено не было ($p>0,05$).

Для определения пороговых значений уровня NT-proBNP и ST2 в оценке неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих ХСН, был проведен ROC анализ (рисунки 39 и 40).

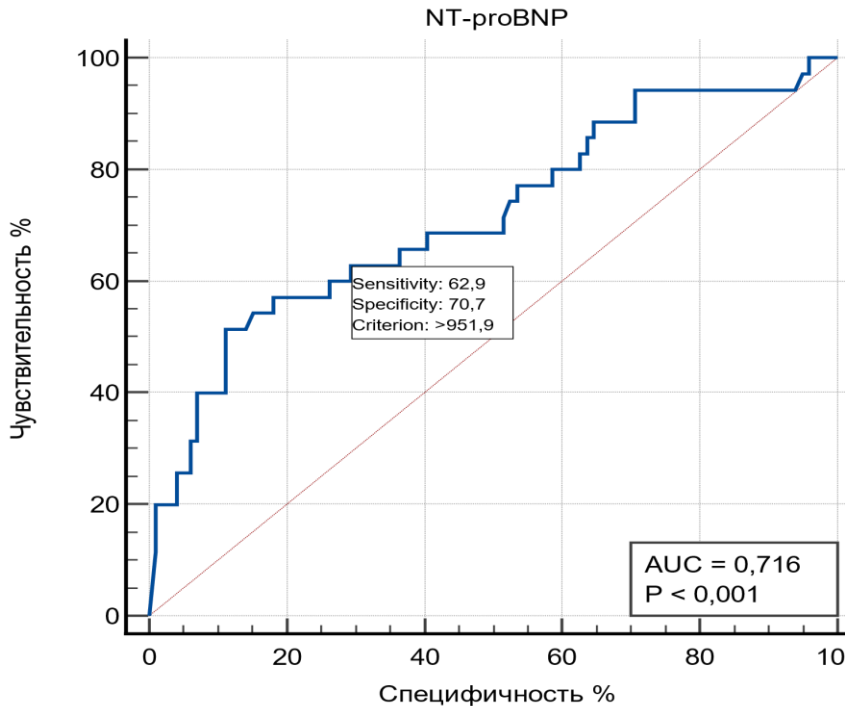


Рисунок 39 – ROC-кривая чувствительности и специфичности NT-proBNP в оценке риска неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН

По результатам ROC анализа пороговым значением уровня NT-proBNP является 952 пг/мл, с чувствительностью 62,9% и специфичностью 70,7% (ROC AUC =0,716, p<0,001).

Отмечено, что повышение концентрации NT-proBNP на каждую последующую единицу измерения увеличивало шансы летального исхода в 1,001 раза (ОШ: 1,001, 95% ДИ: 1,0003 – 1,001, p<0,001). Учитывая, что у пациентов с ХСН концентрация NT-proBNP составляет от нескольких сотен до нескольких тысяч пг/мл, динамика данного показателя потенциально может меняться в широких пределах, что потенциально может оказывать большое влияние на риски развития неблагоприятного исхода у пациентов.

По результатам ROC анализа пороговым значением уровня sST2 с чувствительностью и специфичностью 75% (ROC AUC=0,729, $p<0,005$) является 38,2 нг/мл (рисунок 40).

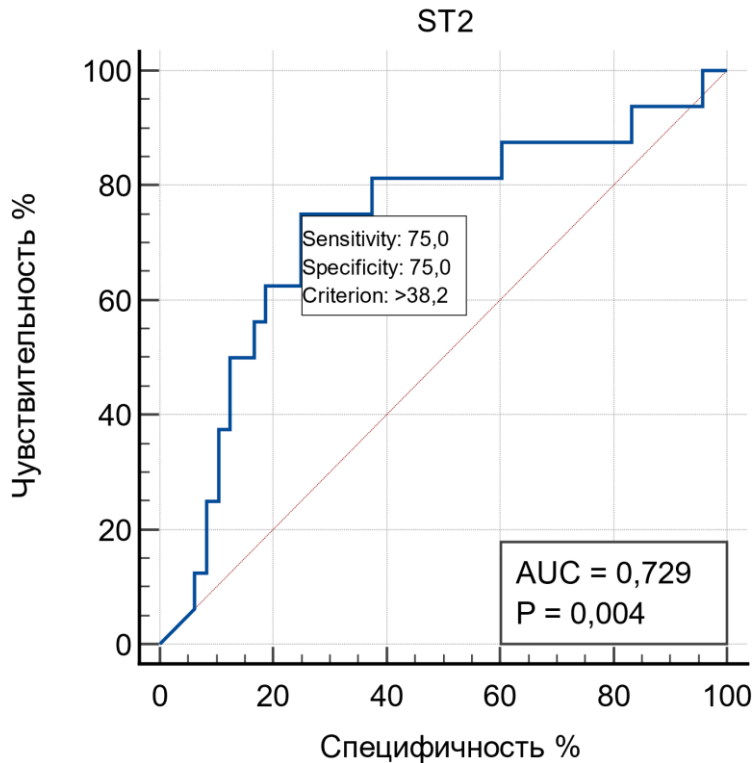


Рисунок 40 – ROC-кривая чувствительности и специфичности sST2 в оценке риска неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН

Таким образом, превышение пороговых значений в 952 пг/мл для NT-proBNP и в 38,2 нг/мл для sST2 рассматриваются как факторы неблагоприятного прогноза госпитализированных пациентов с ХСН в течение до 3 лет после выписки, независимо от ФВ ЛЖ. При ХСНсФВ дополнительную предикторную значимость имеет копептин.

Проведенное исследование, на основании выделения биомаркеров, не имеющих предикторной значимости (галектин-3, гаптоглобин и гепсидин), позволяет оптимизировать мультимаркерный подход к оценке прогноза у больных с разными фенотипическими вариантами ХСН.

7.5.2. Предикторы неблагоприятного исхода у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом

В связи со значимым влиянием такого клинического события как внебольничная пневмония, дополнительно были проанализированы биомаркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с КПС. Для проведения многофакторного регрессионного анализа было построено несколько прогностических моделей, которые включали как рутинные клиничко-лабораторные показатели (Таблица 59), так и биомаркеры, показавшие свою ценность по данным однофакторного анализа (Таблица 60).

Таблица 59 – Результаты многофакторной регрессии Кокса относительно наступления летального исхода для пациентов с ХСН и ВП

Факторы риска	OR	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	1,031	1,004-1,058	0,022
Внебольничная пневмония	2,250	1,359-3,724	0,002
ФВ ЛЖ <40%	2,781	1,635-4,728	0,0001
Анемия	1,509	0,852-2,673	0,158
СКФ _{СКД-EP1}	1,002	0,983-1,022	0,804

По данным многофакторного анализа факторами риска неблагоприятного исхода у больных ХСН, являются возраст >75 лет (OR 1,031, 95% ДИ 1,004-1,058, p=0,022), внебольничная пневмония (OR 2,250, 95% ДИ 1,359-3,724, p=0,002), ФВ ЛЖ<40% (OR 2,781, 95% ДИ 1,635-4,728), p=0,0001).

Добавление в модель исследуемые биомаркеры показало большую прогностическую значимость ST2 по сравнению с NT-proBNP в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП (Таблица 60).

Таблица 60 - Результаты многофакторной регрессии Кокса (модель с маркерами)

Факторы риска	OR	95% ДИ	p
Пол, муж	2,590	0,867-7,733	0,088
Возраст	1,009	0,964-1,055	0,708
sST2	1,010	1,003-1,017	0,005
NT-proBNP	1,001	0,999-1,002	0,320

Изучаемые биомаркеры в группе пациентов с ХСН и ВП показали несколько иную прогностическую ценность по сравнению с общей популяцией пациентов. По результатам многофакторного регрессионного анализа влияние NT-proBNP на риск неблагоприятного исхода было незначимым, в отличие от sST2, показавшего большую прогностическую значимость в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП.

При этом отмечено негативное влияние увеличение концентрации sST2 на прогноз пациентов. Так повышение концентрации ST2 на каждую последующую единицу измерения увеличивало шансы летального исхода в 1,01 раза (ОШ: 1,01, 95% ДИ: 1,003–1,017, $p=0,005$).

7.5.3. Значение показателей шкалы MELD-XI в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью

Анализ данных показал, что у пациентов, достигших первичной конечной точки, независимо от их исходной ФВ ЛЖ, значения индекса MELD-XI были значимо выше (12,2 [9,7;15,2] баллов) по сравнению с выжившими (10,6 [8,2;12,8] баллов ($p<0,001$)).

Для определения порогового значения индекса MELD-XI в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН был проведен ROC-анализ (Рисунок 41).

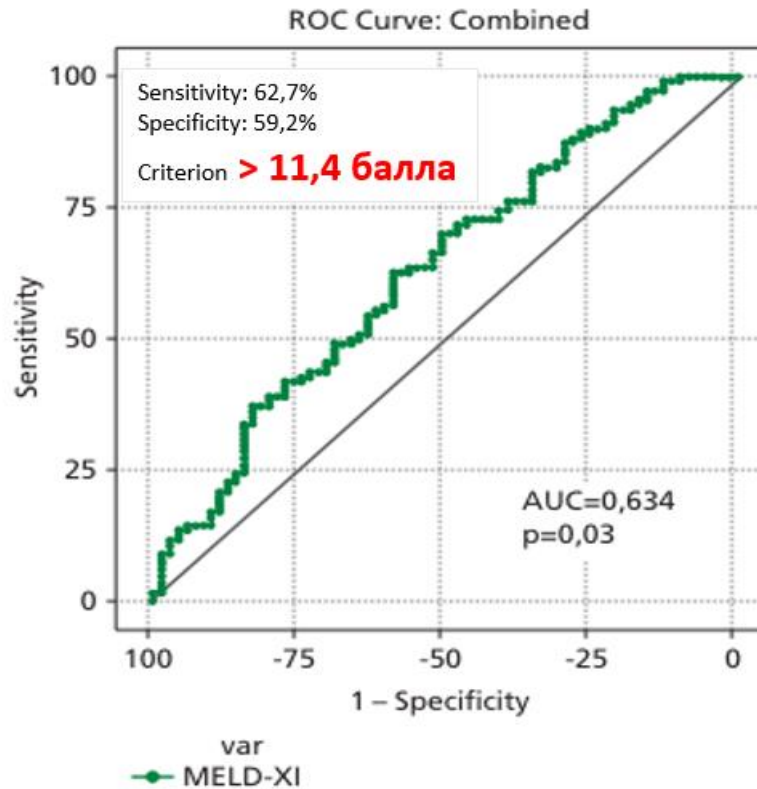


Рисунок 41 – ROC анализ определения порогового значения индекса MELD-XI в оценке риска неблагоприятного исхода у больных с ХСН

По данным ROC-анализа пороговым значением индекса MELD-XI, выше которого прогнозировался летальный исход у больных ХСН с любыми значениями ФВ ЛЖ, явилось значение 11,41 балла с чувствительностью 62,73% и специфичностью 59,15% (AUC 0,634; $p=0,03$), что совпадало с медианными значения индекса MELD-XI в изучаемой когорте больных с ХСН.

Для определения влияния значений шкалы MELD-XI на отдаленный прогноз был проведен анализ кривых Каплана-Майера, который показал, что трехлетняя выживаемость в группе пациентов при значениях шкалы MELD-XI > 11,4 балла составила 50,6%, а при MELD-XI < 11,4 балла – 69,1% ($p=0,015$) (рисунок 42).

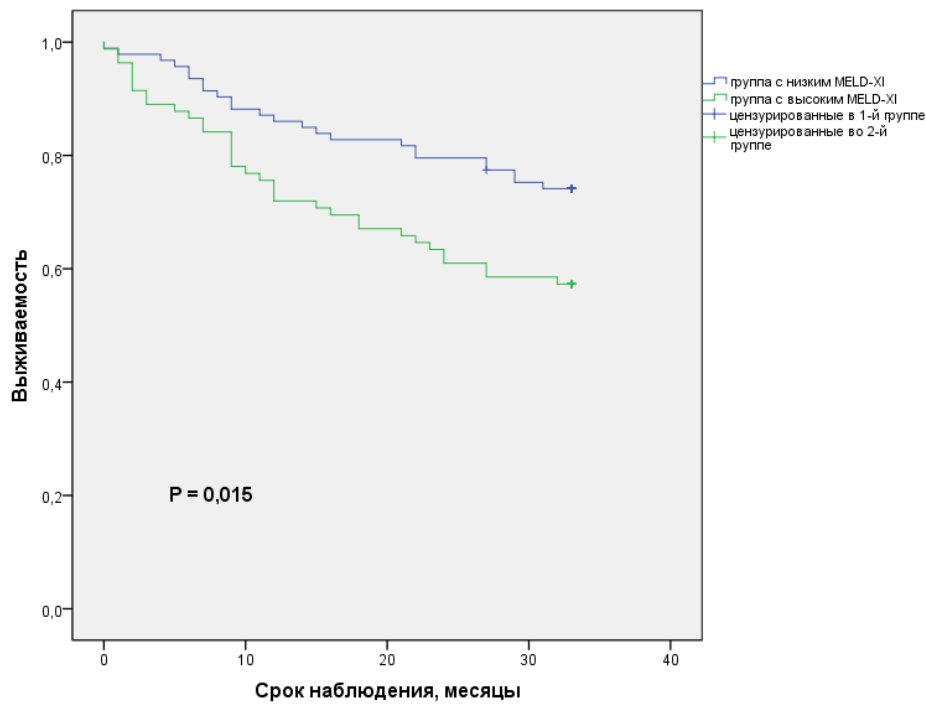


Рисунок 42 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов ХСН с высокими и низкими значениями шкалы MELD-XI (для оценки различий использовался logrank test)

Методом однофакторной логистической регрессии было показано, что при значениях индекса MELD-XI $>11,41$ баллов риск наступления летального исхода увеличивался в 2,3 раза (OR: 2,3, 95%ДИ: 1,134-4,126, $p < 0,015$). При этом, независимо от исходного уровня индекса, каждое последующее увеличение значения на 1 балл повышало шансы летального исхода в 1,157 раза (OR: 1,157, 95% ДИ: 1,0616-1,261, $p < 0,01$).

Таким образом, значения шкалы MELD-XI $>11,4$ балла являются надежными предикторами летального исхода, независимыми от величины ФВ, пола и возраста госпитализированных пациентов с ХСН. Предикторная значимость индекса MELD-XI сохранялась в течение 3 лет наблюдения.

7.6. Многомаркерная прогностическая модель развития неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью

Посторонние прогностических моделей развития различных заболеваний и их осложнений стали своеобразным трендом современной медицины. Статистическим инструментом создания подобной моделей в нашем случае явился алгоритм машинного обучения (МО) «Случайный лес», позволяющий выделить переменные, показавшие наиболее значимый вклад в развитие изучаемого исхода с последующим построением многофакторной модели логистической регрессии.

Наиболее значимые ФР развития неблагоприятных исходов в течение 36 ± 3 мес наблюдения, выделенные по результатам однофакторного регрессионного анализа и описанные в предыдущей главе, были включены в многофакторный регрессионный анализ. При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимыми предикторами развития летального исхода являлись наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и любой из форм фибрилляции предсердий, а также наличие анемии и ВП на момент включения в исследование и значения NT-proBNP (таблица 61).

Таблица 61 – Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с ХСН по данным многофакторного регрессионного анализа (модель ПИФА-N)

Предиктор	OR	95% ДИ	p
Пневмония на момент включения в исследование	3,09	1,13-8,5	0,028
Инфаркт миокарда анамнезе	4,26	1,54-11,7	0,005
Фибрилляция предсердий (любая форма)	3,13	1,05-9,2	0,039
Анемия	3,18	1,003-10,1	0,049
NT-proBNP, пг/мл	1,0005	1,0002-1,0008	0,002

Полученная модель была обозначена нами как ПИФА-N (Акроним из начальных букв выявленных факторов неблагоприятного прогноза – Пневмония, Инфаркт, Фибрилляция предсердий, Анемия, NT-proBNP).

Наблюдаемая закономерность описывалась следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -4,13 + X_{ВП} * 1,13 + X_{ФП} * 1,14 + X_{ОИМ} * 1,45 + X_{Анемия} * 1,16 + X_{NT-proBNP} * 5,15e^{-4},$$

где p – риск выявления летального исхода,

e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828,

$X_{ВП} = 1$ при наличии у пациента ВП на момент включения в исследование и $=0$ при ее отсутствии,

$X_{NT-proBNP}$ – концентрация NT-proBNP в пг/мл,

$X_{ФП} = 1$ при наличии у пациента любой формы ФП и $=0$ при синусовом ритме,

$X_{ОИМ} = 1$ при наличии у пациента перенесенного ИМ в анамнезе и $=0$ при его отсутствии,

$X_{Анемия} = 1$ при снижении уровня гемоглобина ниже нормы, $=0$ при нормальных значениях гемоглобина (≥ 120 г/л для женщин и ≥ 130 г/л для мужчин).

Пороговое значение логистической функции p составило 0,23, то есть при $p > 23\%$ прогнозируется высокая вероятность летального исхода. Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,403, таким образом многофакторная модель объясняет 40,3% дисперсии вероятности, то есть учитывает 40,3% факторов, определяющих вероятность наступления летального исхода у пациентов с ХСН в течение 3 лет наблюдения.

Для оценки чувствительности и специфичности разработанной модели проведен ROC-анализ (рисунок 43). AUC разработанной модели составил 0,845. Чувствительность модели составила 77,1%, специфичность – 77,3%, диагностическая эффективность – 77,3%

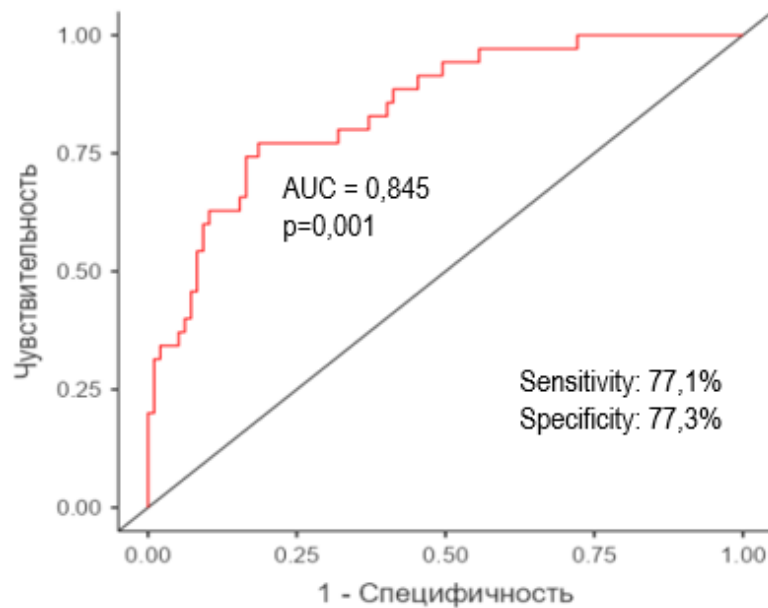


Рисунок 43 – Результат ROC-анализа для модели многофакторной логистической регрессии ПИФА-N

Обращает на себя внимание тот факт, что аргументами в данной модели выступают простые и легко верифицируемые состояния и показатели, для диагностики которых не требуется специальных дорогостоящих методов обследования. Диагностика всех факторов неблагоприятного прогноза может быть осуществлена на основании методов обследования, входящих в стандарты оказания медицинской помощи больным с ХСН и предусмотренных действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [34]. Так информация о перенесенном инфаркте миокарда и наличии ФП может быть получена на этапе сбора анамнеза и подтверждена результатами ЭКГ и ЭхоКГ. Диагноз ВП должен быть установлен на основании рентгенологического или КТ обследования органов грудной полости. Диагностика анемии и определение концентрации NT-proBNP основывается на результатах анализа крови [34]. Таким образом, разработанная модель, основанная на применении простых показателей с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет оценить риск наступления летального исхода у больных с ХСН в течение 3 лет наблюдения.

Порядок и результаты внешней валидации модели изложены в Приложении А.

ГЛАВА 8. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Результаты большого количества исследований показали, что кластеризация является надежным подходом для обнаружения различных фенотипов ХСН. Несмотря на наличие исследований, в которых на различных популяциях пациентов с ХСН использовались различные методы кластеризации и выявлены переменные, способные повлиять на течение и прогноз заболевания, до настоящего времени единственной универсальной константой, используемой для выделения «фенотипов ХСН», остается величина ФВ ЛЖ.

8.1. Клинико-функциональные особенности пациентов в кластерах

В нашем исследовании на основании кластерного анализа с использованием клинико-anamnestических, антропологических и функциональных характеристик, выделено 3 группы, данные о которых представлены в виде тепловой карты (Рисунок 44).

	Кластер 1, n = 50	Кластер 2, n = 70	Кластер 3, n = 62
Мужчины	66%	41,4%	54,8%
Возраст >75 лет	18%	61,9%	53,2%
АГ	90%	98,6%	95,2%
ИБС	90%	97,1%	95,2%
ПИКС	54%	44,3%	59,7%
ХСНнФВ	38%	14%	59%
III ФК NYHA	68%	71,4%	69,3%
IV ФК NYHA	10%	11,4%	29%
IIA стадия	46%	32,9%	19,3%
II B стадия	50%	57,1%	67,7%
III стадия	4%	5,7%	12,9%
ФП	42%	45,7%	77,3%
СД 2	28%	32,9%	29%
КРС	0%	100%	91,9%
СПС	28%	44,3%	75,8%
КГРС	0%	44,3%	69,4%
Пневмония	30%	41,4%	51,6%
ХОБЛ / БА	34% /6%	27,1% /8,57%	27,4% /3,23%
Анемия	10%	11%	41,1%

Рисунок 44 – Характеристика пациентов в кластерах (тепловая карта)

В кластере 1 (n=50; 27,4%) преобладали относительно молодые (65 [55; 71,8] лет) пациенты мужского пола (66%), с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (43 [36,8; 59,8]%), страдающие ГБ (90%) и ИБС (90%), в том числе с перенесенным ОИМ в анамнезе (54%). 10% пациентов этого кластера подвергались хирургической ревакуляризации, что было значимо выше, чем в других кластерах, что позволило обозначить данный фенотип как «**ишемический**». Пациенты данного кластера отличались небольшим числом коморбидных заболеваний – 6 [5; 7,75] и относительно невысоким, по сравнению с другими кластерами, индексом коморбидности Charlson – 9,65 [8,2; 11,2] баллов. Среди некардиальных коморбидных заболеваний в этом кластере отмечался высокий процент бронхообструктивных заболеваний (40%). Однако принципиальным отличием пациентов данного кластера стало отсутствие у них признаков кардиоренального синдрома – СКФ у всех пациентов превышала 60 мл/мин/1,73 м².

В кластере 2 (n = 70; 38,5%) преобладали пациенты женского пола (59,6%) более старшего возраста по сравнению с другими группами – 78 [71,3; 82] лет. Пациенты характеризовались высоким бременем коморбидных заболеваний – 8 [7; 9] и высоким индексом коморбидности Charlson – 12,8 [11,1; 13,7]. Частыми кардиальными коморбидными патологиями являлись ГБ (98,6%) и ИБС (97,1%), в том числе перенесенный ОИМ (44,3%), из некардиальных – хроническая болезнь почек со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², наблюдаемая у 100% пациентов, в связи с чем данный фенотип был обозначен как «**кардиоренальный**». Медиана СКФ была равна 46 [39,1; 53,7] мл/мин/1,73 м², а медиана ФВ ЛЖ составила 52,5 [46; 60,8] %.

Кластер 3 (n = 62; 34,1%) был представлен пациентами обоих полов приблизительно в равном соотношении (54,8% – мужчины, 45,2% – женщины) в возрасте 77 [68; 80] лет. Пациенты характеризовались высокой частотой коморбидных заболеваний – и высоким индексом коморбидности Charlson 11,9 [10,9; 13,8], сопоставимым с таковым во 2 кластере. Пациенты этого кластера отличались тяжелым течением ХСН в виде ПБ-III стадии ХСН с явлениями асцита и анасарки и III-IV ФК NYHA, более низкими значениями ФВ ЛЖ – 39 [34; 42,8] %,

высокой распространенностью ФП – 77,3% и максимальными значениями СДЛА – 50 [42,3; 68,5] мм рт.ст/ Кроме того, пациенты данного кластера отличались наличием наибольшего количества коморбидных заболеваний и кардиоорганных синдромов: у 92% пациентов имелись признаки кардиоренального синдрома, у 75,8% – сердечно-печеночного, почти в 70% случаев – кардиогепаторенального синдрома. В 41,1% случаев была диагностирована анемия легкой степени тяжести, а в 51,6% – внебольничная пневмония. С учетом всех выявленных особенностей данный фенотип обозначен как «**тяжелая ХСН с полиорганной дисфункцией**».

Пациенты 3 кластера характеризовались более низкими значениями гемоглобина, количества эритроцитов и RDW, что соответствовало более частому выявлению у них анемии (Таблица 62).

Таблица 62 – Результаты общего анализа крови в кластерах

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	p
Гемоглобин, г/л	143 [130; 156]	137 [126; 147]	126 [112; 138]	< 0,001
Эритроциты, $\times 10^9$	4,96 [4,53; 5,37]	4,60 [4,29; 4,95]	4,36 [4,08; 4,82]	<0,001
MCV, фл	89,7 [86,2; 93,5]	92,0 [86,6; 96,2]	90,3 [84,8; 96,3]	0,276
MCH, пг	29,2 [28,1; 30,2]	29,8 [28,3; 31,3]	29,0 [26,4; 30,3]	0,150
RDW, %	14,7 [14,1; 16,4]	14,4 [13,5; 15,3]	15,4 [14,3; 17,3]	<0,001
СОЭ, мм/ч	20,0 [8,5; 29,5]	23,0 [14,0; 37,3]	22,5 [12,5; 40,0]	0,257
Тромбоциты, $\times 10^9$	234 [187; 261]	224 [171; 270]	200 [159; 244]	0,172
Лейкоциты, $\times 10^9$	6,7 [5,66; 8,55]	7,2 [6,31; 8,90]	7,29 [5,96; 8,94]	0,477

Отсутствие значимых различий величин MCV и MCH в группах позволяют рассматривать снижение уровня гемоглобина у данных пациентов в рамках анемии хронических заболеваний, в том числе как ассоциированную с кардиоренальным анемическим синдромом и синдромом хронического низкоинтенсивного воспаления.

Сравнительный анализ основных рутинных биохимических показателей позволил выявить значимо более высокие значения суррогатных маркеров

почечно-печеночной дисфункции у пациентов 3 кластера. У пациентов 3 кластера отмечены значимо более высокие значения азота мочевины и креатинина, с соответствующим снижением СКФ_{СКД-ЕРІ}, как лабораторных проявлений кардиоренального синдрома, а также признаки сердечно-печеночного синдрома в виде значимо более высоких уровней билирубина, преимущественно за счет его прямой фракции, а также более низких показателей альбумина и холестерина (Таблица 63).

Таблица 63 – Результаты биохимического анализа крови в исследуемых кластерах

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	p
Креатинин, мкмоль/л	89,5 [80,8; 96,2]	114 [100; 127]	122 [106; 144]	<0,001
СКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73 м ²	71,8 [63,3; 79,1]	46,6 [39,1; 53,7]	44,5 [34,7; 51,2]	<0,001
Азот мочевины, ммоль/л	6,25 [4,95; 7,23]	8,20 [6,77; 10,6]	10,3 [7,70; 13,7]	<0,001
АСТ, ЕД/л	27,5 [21,0; 34,7]	26 [21; 32]	26,5 [21,2; 39,3]	0,589
АЛТ, ЕД/л	24,0 [17,3; 35,8]	21,0 [16,0; 34,4]	20,0 [13,8; 29,0]	0,346
ГГТП, ЕД/л	38,0 [24,3; 52,5]	30,0 [19,3; 43,8]	71,0 [53,8; 88,8]	0,060
ЩФ, ЕД/л	194 [156; 236]	212 [146; 271]	221 [185; 284]	0,237
Билирубин общий, мкмоль/л	16,9 [11,3; 23,4]	13,6 [9,60; 16,2]	16,4 [11,0; 26,4]	0,004
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,45 [2,97; 10,2]	4,30 [3,53; 5,80]	8,50 [4,90; 11,5]	0,038
Альбумин, г/л	38,6 [35,4; 42,8]	42,5 [40,8; 43,7]	36,5 [34,8; 40,7]	0,007
Холестерин, ммоль/л	4,79 [3,71; 5,91]	4,93 [4,13; 5,78]	3,68 [3,20; 4,66]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,28 [0,96; 2,39]	1,50 [1,01; 2,08]	1,00 [0,81; 1,52]	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,24 [0,98; 1,55]	1,27 [1,08; 1,62]	1,11 [0,87; 1,40]	0,106
ЛПНП, ммоль/л	2,91 [1,94; 3,73]	2,65 [2,25; 3,59]	2,26 [1,77; 2,77]	0,054
Глюкоза, ммоль/л	5,95 [5,5; 7,17]	6,3 [5,2; 7,94]	6,15 [5,49; 6,96]	0,745
НbA1c, %	6,2 [5,55; 6,88]	6,6 [5,9; 7,7]	6,95 [6,15; 8,2]	0,193

Несмотря на наличие синдромов холестаза и печечно-клеточной недостаточности, у пациентов отсутствовали явления цитолиза – уровни печеночных трансаминаз не выходили за рамки референсных значений.

В качестве признака более выраженной полиорганной дисфункции у пациентов 3 кластера явился значимо более высокий индекс MELD-XI (Рисунок 45).

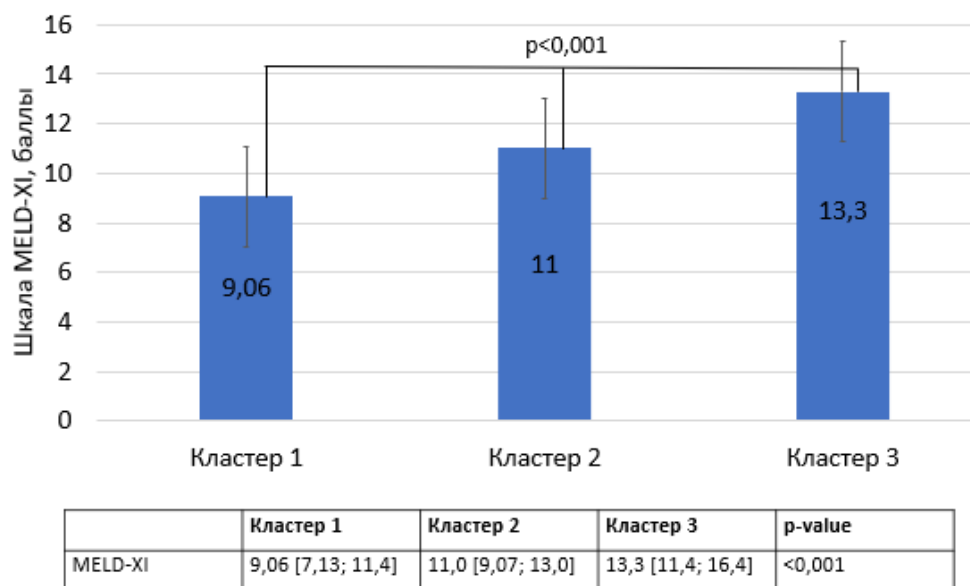


Рисунок 45 – Значения шкалы MELD-XI у пациентов в кластерах

Значимо более высокие значения медианные индекса MELD-XI у больных 3 кластера, по сравнению с 1 и 2 кластерами, превышающие пороговое значение в 11,4 балла, позволяют рассматривать пациентов данного кластера как имеющих потенциальный высокий риск неблагоприятного прогноза. В качестве дополнительных факторов неблагоприятного прогноза в данной феногруппе могут рассматриваться низкая ФВ ЛЖ и клинические признаки тяжелой ХСН.

8.2. Уровни кардиобиомаркеров у больных в фенотипических кластерах

При оценке профиля кардиобиомаркеров у больных кластера 3 выявлены наиболее высокие концентрации NT-proBNP, sST2 и гепсидина (Таблица 64).

Таблица 64 – Значения показателей маркеров в исследуемых кластерах

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	p
NT-proBNP, пг/мл	970 [401; 2130]	612 [359; 1351]	1940 [748; 3095]	<0,001
Галектин-3, нг/мл	8,6 [6,07; 10,6]	9,30 [7,06; 11,5]	9,31 [7,12; 10,6]	0,852
Гаптоглобин, нг/мл	1223 [744; 1793]	1324 [678; 1955]	1141 [750; 1710]	0,610
sST2, нг/мл	30,3 [20,0; 85,5]	22,8 [15,7; 39,6]	51,3 [23,2; 71,1]	0,146
Гепсидин, нг/мл	25,7 [21,2; 31,8]	26,6 [23,2; 29,9]	35 [21,0; 62,3]	0,679
Копептин, нг/мл	6,67 [5,05; 9,87]	7,68 [5,67; 8,79]	7,35 [5,33; 9,03]	0,898

Однако уровня статистической значимости достигли лишь различия уровня NT-proBNP ($p < 0,001$). Значимых различий других биомаркеров у пациентов различных кластеров выявлено не было.

Таким образом, у пациентов 3 кластера были выявлены более выраженные структурно-функциональными нарушения сердечно-сосудистой системы, признаки полиорганной дисфункцией и высокие уровни кардиобиомаркеров. При этом целый ряд указанных факторов, а именно, низкая ФВ ЛЖ, наличие анемии, внебольничной пневмонии и ФП, а также значения NT-proBNP >952 пг/мл и индекса MELD-XI $>11,4$ баллов на предыдущих этапах исследования зарекомендовали себя в качестве независимых предикторов неблагоприятного прогноза.

8.3. Сравнительная оценка выживаемости пациентов в фенотипических кластерах

В связи с тем, что при сравнении различных клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных показателей в феногруппах, у пациентов 3 кластера были выявлены множественные факторы риска неблагоприятного исхода, для подтверждения их негативной предикторной роли была проведена оценка выживаемости пациентов в кластерах на основании построения кривых Каплана-Майера методом log-rank теста (Рисунок 46).

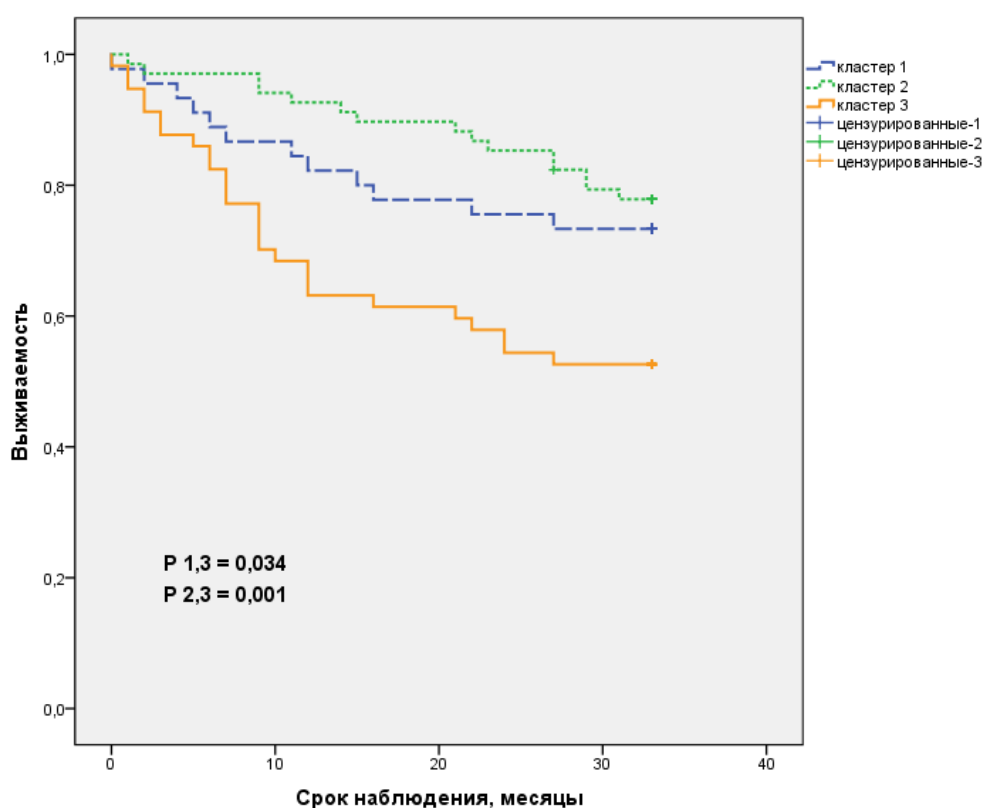


Рисунок 46 – Результаты анализа выживаемости пациентов в зависимости от принадлежности к кластеру

Пациенты 3 кластера отличались значимо худшими показателями выживаемости ($p < 0,05$). При проведении регрессионного анализа было установлено, что принадлежность пациента к кластеру 3 повышает вероятность летального исхода почти в 3 раза (ОШ: 2,985, 95% ДИ: 1,345 – 6,624, $p = 0,007$).

8.3.1. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза в кластере 1

Для оценки наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза в каждом кластере был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ.

По результатам однофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми факторами риска неблагоприятного прогноза в кластере 1 явились клинические признаки тяжелой ХСН в виде более высоких стадий, перенесенного ОИМ в анамнезе, как основной причины ХСН, а также такие значимые коморбидные состояния как нарушения ритма сердца и наличие на момент включения в исследование внебольничной пневмонии (Таблица 65).

Таблица 65 – Результаты однофакторной регрессии Кокса относительно риска летального исхода для пациентов «ишемического» кластера

Параметры	RR	95% ДИ	p
Перенесенный ОИМ в анамнезе	3,857	1,02 -14,58	0,047
Стадия ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко	4,29	1,27-15,56	0,019
Наличие любых нарушений ритма сердца	7,22	1,7-30,64	0,007
Наличие постоянной формы ФП	5,8	1,27-27,63	0,027
Внебольничная пневмония	7,22	1,38-21,21	0,016
Легочная гипертензия	1,08	1,02-1,15	0,007
Общий холестерин	0,562	0,34-0,93	0,024
Холестерин ЛПНП	0,506	0,257-0,998	0,049
Протромбиновый индекс	0,957	-,92-0,996	0,02
Азот мочевины	1,599	1,003-2,55	0,048

Важную предикторную значимость показали также признаки полиорганной дисфункции, в том числе легочная гипертензия – как маркер кардиопульмонального синдрома; снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП и снижение протромбинового индекса – как проявление

печеночно-клеточной недостаточности в рамках сердечно-печеночного синдрома; а также повышение уровня азота мочевины – одного из лабораторных критериев ренальной дисфункции.

Многие из этих факторов, а именно, перенесенный ОИМ, наличие ФП и ВП, зарекомендовали себя в качестве ФР неблагоприятного прогноза в общей популяции пациентов, страдающих ХСН.

При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимыми предикторами развития летального исхода являлись наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и постоянной формы фибрилляции предсердий, а также наличие ВП на момент включения в исследование и стадия ХСН (таблица 66). При этом лабораторно-инструментальные критерии, зарекомендовавшие себя в качестве факторов риска в однофакторном регрессионном анализе, по результатам многофакторной логистической регрессии не подтвердили своей предикторной значимости.

Таблица 66 – Результаты многофакторной регрессии Кокса относительно риска наступления летального исхода для пациентов «ишемического» кластера

Параметры	OR	95% ДИ	p
Перенесенный ОИМ в анамнезе	9,01	1,28 -63,49	0,027
Стадия ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко	9,28	1,46-58,92	0,025
Наличие постоянной формы ФП	12,46	1,37-113,49	0,027
Внебольничная пневмония	7,81	1,20-50,89	0,032
Примечание: OR – Odds Ratio, ДИ – доверительный интервал			

Наблюдаемая закономерность описывалась следующим уравнением логистической регрессии: $p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$,
 $z = - 9,09 + 3,137 * X_{\text{ОИМ}} + 2,06 * X_{\text{ВП}} + 2,52 * X_{\text{ФП}} + 2,23 * X_{\text{Стадия ХСН}}$, где
 где p – риск выявления летального исхода,
 e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828,

$X_{\text{стадия ХСН}}$ – стадия ХСН в виде числового значения, присвоенного категориальным переменным: I стадия – 1, IIА – 2, IIБ – 3, III – 4,

$X_{\text{ВП}} = 1$ при наличии у пациента ВП на момент включения в исследование, $=0$ при ее отсутствии,

$X_{\text{ФП}} = 1$ при наличии у пациента постоянной формы ФП, $=0$ при его отсутствии,

$X_{\text{ОИМ}} = 1$ наличии у пациента перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, $=0$ при его отсутствии.

Для оценки чувствительности и специфичности разработанной модели проведен ROC-анализ (рисунок 47).

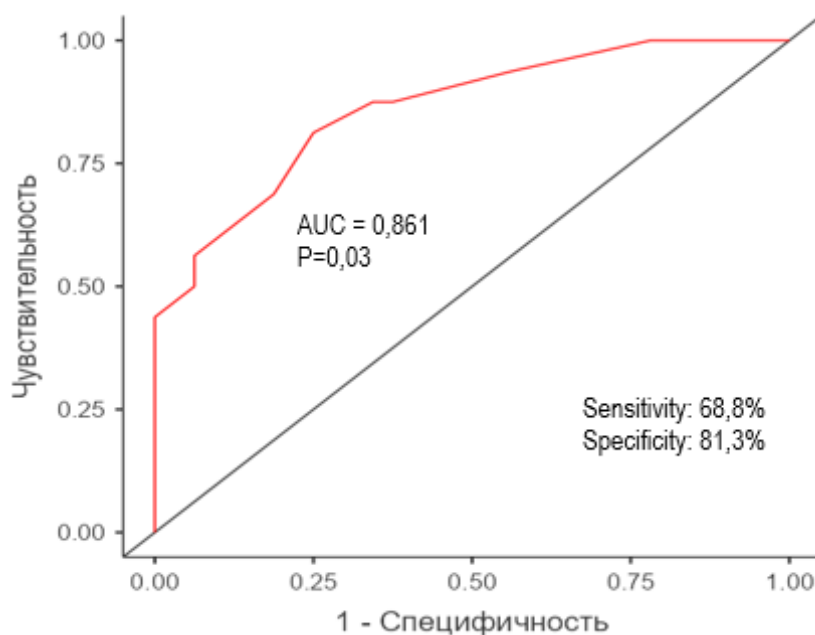


Рисунок 47 – Результат ROC-анализа для разработанной многофакторной модели развития неблагоприятного исхода у больных «ишемического» кластера

Следует отметить, что при достаточно высокой специфичности – 81,3%, чувствительность модели не превышала 70%, а диагностическая эффективность соответствовала 77,1%.

8.3.2. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза в кластере 2

По результатам однофакторного регрессионного анализа наиболее значимым клиническим фактором риска неблагоприятного прогноза в кластере 2 стало наличие внебольничной пневмонии (Таблица 67).

Таблица 67 – Результаты однофакторной регрессии Кокса относительно риска наступления летального исхода для пациентов «кардиоренального» кластера

Параметры	RR	95% ДИ	p
Внебольничная пневмония	5,289	1,704-16,421	0,004
Альбумин	0,903	0,893-0,992	0,03
Азот мочевины	1,352	1,096-1,667	0,005

Дополнительную предикторную значимость у пациентов кластера 2 была продемонстрировали уровень альбумина и азот мочевины. По результатам однофакторного регрессионного анализа повышенный риск неблагоприятного исхода был ассоциирован со снижением уровня альбумина и повышением уровня азота мочевины.

При этом уровень альбумина плазмы имел значимые отрицательные корреляционные связи с выраженностью протеинурии ($r=-0,25$, $p<0,05$) и положительные связи умеренной и средней силы с маркерами лабораторных «печеночных синдромов» (Таблица 68).

Таблица 68 – Корреляционные связи концентрации альбумина плазмы и маркеров функциональной способности печени у пациентов 2 кластера

Параметры	Альбумин плазмы
	r
Общий холестерин	0,316*
Холестерин ЛПВП	0,580*
Холестерин ЛПНП	0,465*

Продолжение Таблицы 68

Холестерин ЛПОНП	0,352*
Триглицериды	0,269*
АСТ	0,329*
АЛТ	0,533*
ГГТП	0,467*
Щелочная фосфатаза	0,349*
Общий билирубин	0,113
Прямой билирубин	-0,636*
Креатинин	-0,235
СКФ _{СКД-ЕПІ}	0,433*
Примечание: *p<0,05	

Концентрация сывороточного альбумина имела значимые положительные связи умеренной и средней силы с другими маркерами синтетической функции печени – прежде всего с показателями липидного обмена, а также с уровнем прямого, но не общего, билирубина. Показательно наличие положительной корреляционной связи средней силы между уровнем альбумина плазмы и величиной СКФ_{СКД-ЕПІ}.

При проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимыми предикторами развития летального исхода являлись наличие ВП и концентрации азота мочевины (таблица 69).

Таблица 69 – Результаты многофакторной регрессии Кокса относительно риска наступления летального исхода для пациентов «кардиоренального» кластера

	OR	95% ДИ	p
Наличие внебольничной пневмонии	7,07	1,74-28,73	0,006
Азот мочевины	1,378	1,10-1,722	0,005

Несмотря на наличие в модели многофакторной логитической регрессии всего двух переменных – наличия внебольничной пневмонии и концентрации азота мочевины, ее точность в оценке риска неблагоприятного исхода у больных «кардиоренального» кластера оказалась весьма высокой, достигнув 71,4%, при удовлетворительной специфичности – 72,7% и чувствительности в 68,4% (Рисунок 48).

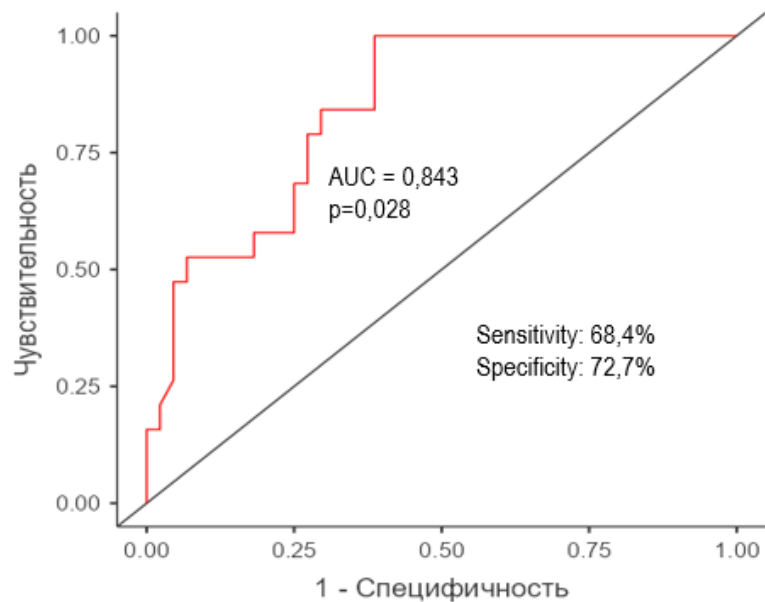


Рисунок 48 – Результат ROC-анализа для модели развития неблагоприятного исхода у больных «кардиоренального» кластера

Обращает на себя внимание, что внебольничная пневмония и в данном кластере оказывала значимое негативное влияние на прогноз пациентов, увеличивая риск развития летального исхода в течение 36 месяцев наблюдения более чем в 7 раз (OR: 7,07, 95%ДИ 1,74-28,73, $p=0,006$).

8.3.3. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза в кластере 3.

По результатам однофакторного регрессионного анализа лишь 2 переменные, отражающие клиническое состояние пациентов и их лабораторно-функциональные характеристики, показали себя в качестве факторов риска

неблагоприятного прогноза в кластере 3 – это наличие внебольничной пневмонии и уровень сывороточного железа (Таблица 70).

Таблица 70 – Результаты многофакторной регрессии Кокса относительно риска наступления летального исхода для пациентов кластера 3

	RR	95% ДИ	p
Наличие внебольничной пневмонии	2,81	1,09-8,08	0,047
Железо сыворотки	0,75	0,565-0,004	0,045

Согласно полученным данным, также, как и в кластерах 1 и 2, и у пациентов фенотипа «тяжелая ХСН с полиорганной дисфункцией» ведущим клиническим фактором неблагоприятного прогноза стала внебольничная пневмония.

Таким образом, на основании кластерного анализа, проведенного среди пациентов всего спектра ФВ ЛЖ, было выделено 3 кластера – ишемический, кардиоренальный и тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией. Последний отличался не только более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН с более выраженной систолической дисфункцией, лабораторными и инструментальными критериями более выраженной полиорганной дисфункции, а также более высокими уровнями маркера миокардиального стресса – NT-proBNP, но и худшими показателями выживаемости в течение 36 ± 3 мес.

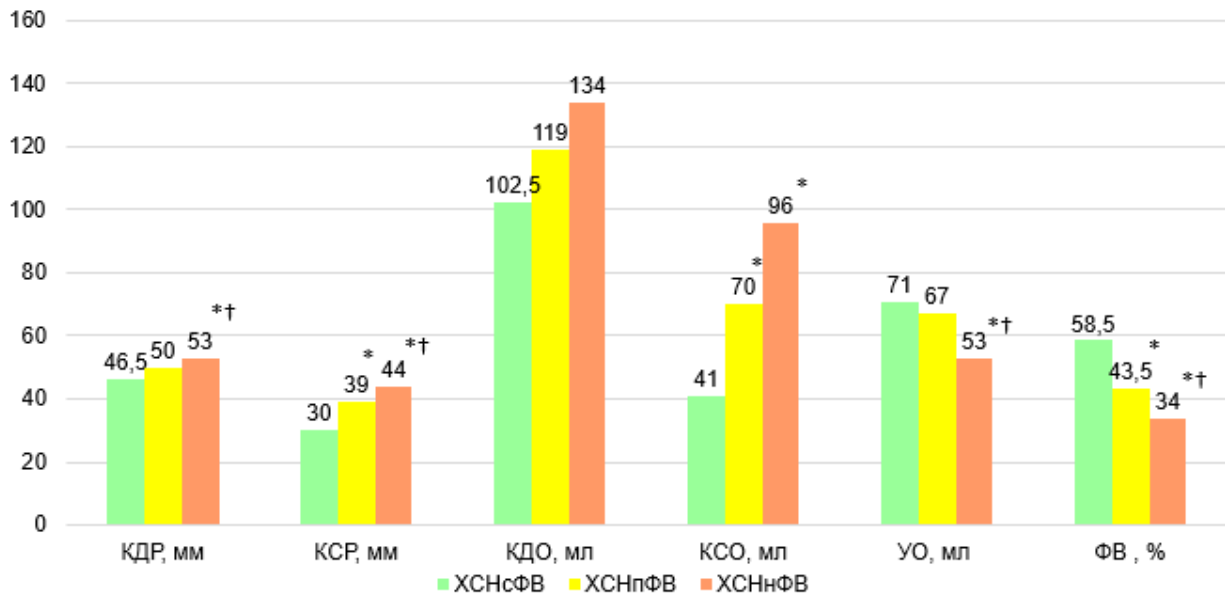
Следует отметить, что во всех кластерах была отмечена важная роль кардиопульмонального синдрома и показателей печеночно-почечной дисфункции как предикторов неблагоприятного прогноза. Ни в одном из кластеров к факторам риска неблагоприятного прогноза не были отнесены показатели микроваскулярной сосудистой дисфункции и кардиобиомаркеры. В подавляющем большинстве случаев важная предикторная роль принадлежала простым клинико-анамнестическим показателям и проявлениям полиорганной дисфункции, таким как перенесенный инфаркт миокарда, стадия ХСН, наличие НРС или внебольничной пневмонии.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1. Центральная и периферическая гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью

Для первичной оценки состояния ССС у обследованных пациентов нами была использована общепринятая классификация ХСН с выделением фенотипов пациентов ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ [43].

Пациенты ХСНнФВ отличались более выраженными клиническими проявлениями ХСН в виде гепатомегалии, отечного синдрома, в т.ч. полостных отеков (гидроторкаса, асцита) и анасарки, и более высоким ФК ЛУНА по сравнению с пациентами с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. Более тяжелое течение ХСН у них было ассоциировано с более выраженными процессами структурно-функционального ремоделирования камер сердца (Рисунок 49).



Примечания: * $p < 0,05$ при сравнении с ХСНсФВ; † $p < 0,05$ при сравнении с ХСНунФВ

Рисунок 49 – ЭхоКГ признаки ремоделирования левого желудочка у пациентов ХСНсФВ, ХСНунФВ и ХСНнФВ

Увеличение систолических и диастолических объемных показателей расценивалось нами как отражение прогрессирующего дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у больных ХСН.

Параллельно с увеличением выраженности признаков структурно-функционального ремоделирования у больных с ХСН были диагностированы явления дисфункции правых отделов сердца в виде тенденции к снижению ФВ ПЖ и увеличению СДЛА.

Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов ХСНсФВ имелись пациенты с клиническими признаками тяжелой ХСН, также как среди пациентов с ХСНнФВ имелись пациенты с относительно сохранным функциональным статусом, соответствующие II ФК NYHA и I-ПА стадии Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко. Отсутствие прямой зависимости между тяжестью клинического течения ХСН и ФВ ЛЖ описывалось ранее в работах отечественных и зарубежных авторов [5, 48, 50, 315]. И именно этот факт, зарегистрированный в нашей популяции пациентов и неоднократно фиксируемый в популяциях больных ХСН различных этнических, возрастных и гендерных групп, привел к появлению гипотезы о влиянии экстракардиальных факторов на течение и прогноз пациентов с ХСН. В связи с чем стала активно развиваться теория относительной независимости периферического кровообращения от состояния центральной гемодинамики [178, 180-182], а также возникла и сформировалась сложная нейрогуморальная и воспалительная теория патогенеза ХСН [72-75, 154-157].

Базовыми особенностями состояния гемодинамики в микроциркуляторном русле у больных ХСН стало снижение показателя $M_{\text{нутр}}$, указывающего на ограничение нутритивного кровотока, преимущественно за счет увеличения шунтирующего компонента ($M_{\text{шунт}}$), и значимое увеличение соотношения $M_{\text{шунт}}/M_{\text{нутр}}$ по сравнению со здоровыми лицами.

Повышение $M_{\text{шунт}}$ указывает на усиление шунтирования крови из артериол в вены, минуя капилляры, и характеризует снижение эффективности тканевой перфузии. Следует отметить, что наличие шунтов характерно для дистальных отделов верхних и нижних конечностей, и служит для терморегуляции и

централизации кровотока при пониженном давлении. У больных ХСН данный феномен регистрировался в анатомической зоне с минимально развитой сетью шунтового и коллатерального кровотока – на голени. Показательно, что патологическое шунтирование наблюдалось и при ХСНсФВ при отсутствии снижения сердечного выброса.

Считается, что важная роль в увеличении шунтирования крови принадлежит снижению влияния нейрогенных механизмов за счет «частичной десимпатизация сосудистой стенки» артериол и артериоло-веноулярных шунтов [178]. Снижение симпатического констрикторного контроля сосудистого тонуса приводит к неадекватной вазодилатации и перераспределению кровотока, который направляется в обход системы питающих орган капилляров по артериоло-веноулярным шунтам [178, 286]. Развивается феномен «обкрадывания» капилляров с развитием снижения продуктивности микрогемодикуляции у больных ХСН. В работах Васильева А.П. и соавт. (2020) [282, 284] и Королева А.И. соавт. (2020) [281], изучавших стояние МКЦ русла у больных с АГ, ИБС и СД также выявлено отсутствие различий в показателях тканевой гемоперфузии (ПМ) в рассматриваемых группах, что авторы объясняют шунтированием значительной части кровотока.

Важно отметить, что у пациентов с более выраженным нарушением систолической функции наблюдалось более выраженный дефицит активных механизмов регуляции МКЦ (Рисунок 50).

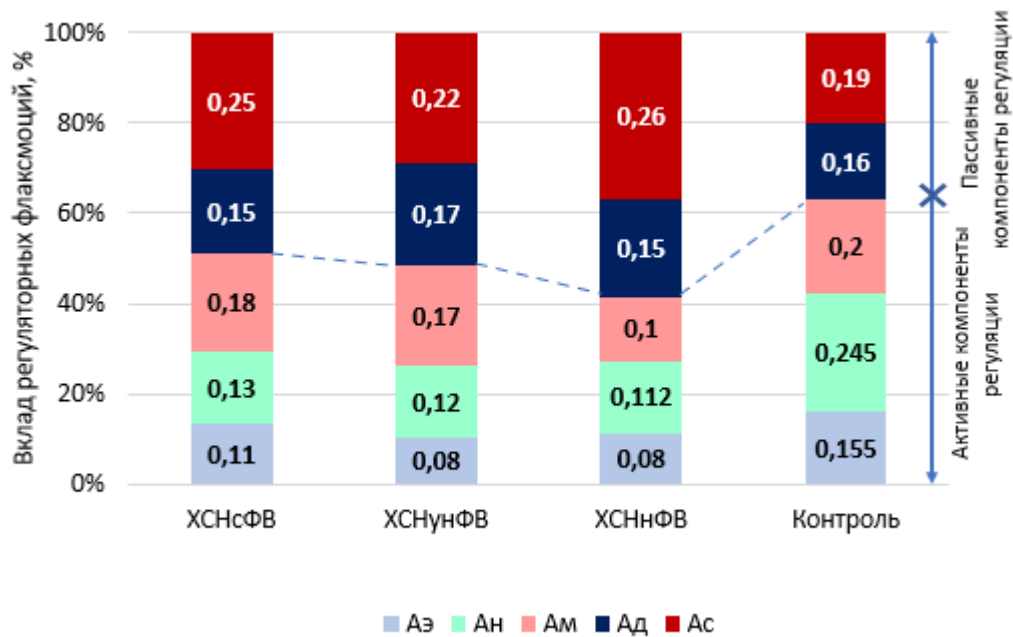


Рисунок 50 – Активные и пассивные механизмы регуляции микрокровотока у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции и в группе контроля

Если снижение нейрогенных (симпатических) влияний может быть объяснено применением бета-адреноблокаторов в рамках стандартной терапии ХСН, ИБС и ГБ, то уменьшение мощности амплитуд эндотелиальных флаксмоций служит проявлением эндотелиальной дисфункции у пациентов, страдающих ХСН. При этом значимое снижение вклада эндотелиальных флаксмоций (Аэ) в регуляции микроциркуляции у пациентов с ФВ ЛЖ <50% служит отражением общей тенденции к уменьшению реактивности микрососудов по мере усугубления систолической дисфункции в рамках ХСН.

Аналогичные изменения распределения ритмических составляющих в общем спектре мощности ЛДФ были выявлены ранее Васильевым А.П. и соавт. у пациентов с АГ и СД 2 типа без ХСН [282]. При этом авторами также отмечено увеличение вклада пульсовых колебаний (Ас) в поддержание константы кровотока в МКЦ русле, что расценивалось как компенсаторный фактор. В нашем исследовании в случае с пациентами с ХСН, максимальный вклад Ас регистрировался у пациентов с низкой фракцией выброса. Несмотря на подобные компенсаторные изменения, сниженный сердечный выброс не мог обеспечить адекватный уровень ПМ при ХСНнФВ.

У пациентов с ХСН с любой степенью систолической дисфункции основной ПМ имел значимые обратные корреляции с величиной КДО, КСО, ФВ ЛЖ. Также представляется важным выявление прямой взаимосвязи показателей МКЦ и морфо-функциональных характеристик правых отделов сердца (корреляции с ФВ ПЖ и площадью ПП), что может расцениваться как отражение процессов «глобализации» миокардиальной дисфункции, вносящих важный вклад развитие застойных явлений по большому кругу кровообращения и генез полиорганной дисфункции у больных ХСН.

Наличие или отсутствие признаков почечной или печеночной дисфункции или их комбинация не сопровождалась значимыми изменениями гемодинамики в микроциркуляторном русле, в то время как наличие ВП было ассоциировано не только со значимым увеличением СДЛА, но и с увеличением вклада регуляторных дыхательных флаксмоций. В доступной литературе до настоящего времени отсутствуют сведения о подобных исследованиях по изучению параметров микроциркуляции у пациентов с ХСН и признаками полиорганной дисфункции. В большинстве работ, посвященных оценке МКЦ у больных с ГБ и ИБС или СД 2 типа авторы отмечают нарушения эндотелиальных и нейрогенных звеньев регуляции, но подчеркивают высокую функциональную динамичность и большое индивидуальное разнообразие показателей, что обуславливает их выраженную вариабельность. Также гендерные и локальные особенности организации и регуляции микрососудистой системы существенно затрудняют интерпретацию и сопоставление данных, полученных в работах разных авторов [284, 285].

9.2. Биомаркеры у больных с хронической сердечной недостаточностью

Оценке уровня биомаркеров у пациентов с ХСН посвящено большое количество патофизиологических и клинических исследований, проведенных в течение нескольких последних лет [57-63, 70-75]. Однако появление все новых молекул, биологическая роль которых в патогенезе ХСН до настоящего времени является мало изученной, открывает широкие горизонты дальнейшим

исследованиям в этой области, в том числе большой интерес вызывает оценка роли биомаркеров в развитии метаболического воспаления [88-92, 119], микрососудистой [182, 184-185] и полиорганной [229-232, 240-242] дисфункции как звеньев патогенеза ХСН. Представляется закономерным, что повышенные концентрации биологически активных молекул, в том числе обладающих провоспалительной активностью, могут взаимодействовать с рецепторами, локализованными в различных органах, оказывая тем самым полиорганные эффекты.

Другим механизмом полиорганной дисфункции могут считаться глобальные микроциркуляторные нарушения в различных органах, вызываемые целым рядом факторов, начиная от взаимодействия медиаторов различных нейрогуморальных систем с рецепторами сосудов микроциркуляторного русла, заканчивая рефлекторными механизмами централизации кровообращения, развивающимися вследствие синдрома малого выброса [182, 183].

Попытки комплексной оценки вовлеченности различных нейрогуморальных систем в патогенез ХСН в целом, как и изучение ассоциаций медиаторов различных систем у отдельных пациентов, проводятся в течение последних нескольких лет и стали своеобразным трендом современной медицинской науки [156-161, 316, 317, 318]. Наиболее масштабным на настоящий момент является нидерландское исследование Bio-SHIFT (2022), посвященное динамической оценке 92 биомаркеров [126]. Основной целью подобного рода исследований является попытка использования диагностических и прогностических возможностей новых биомаркеров с целью более персонализированных подходов к лечению пациентов и улучшения их прогнозов. К сожалению, анализ результатов ранее проведенных исследований позволяет констатировать, что несмотря на большой пул интересных потенциальных биомаркеров, кроме натрийуретических пептидов, практически ни один из них до настоящего времени не удалось применить в клинических условиях [316]. Однако работы подобного рода продолжают, так как накопленные данные о биопрофилях пациентов в перспективе могут стать теоретической основой для разработки новых и оптимизации имеющихся подходов к терапии ХСН.

В нашем исследовании были проанализированы уровни 6 биомаркеров, включая NT-proBNP, sST2, галектин-3, гаптоглобин, гепсидин, копептин с целью расширить имеющиеся представления о патофизиологической роли данных биологически активных молекул у больных с разными фенотипами ХСН.

Полученные нами результаты в очередной раз подтвердили важное значение NT-proBNP как диагностического и прогностического маркера у больных ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ. В группах с более выраженным нарушением систолической функции ЛЖ наблюдалось значимое возрастание уровня NT-proBNP. Максимальные медианные значения данного биомаркера наблюдались у пациентов с ХСНнФВ, что совпадает с ранее опубликованными данными [119, 132, 140] и отражает репрезентативность нашей выборки.

Разброс индивидуальных значений NT-proBNP у обследованных пациентов был весьма велик. Минимальные его значения соответствовали уровню >125 пг/мл, принятому в качестве критерия включения в исследование. Максимальное значение NT-proBNP, составившее 6945 пг/мл, было отмечено у пациента 73 лет без ожирения, имевшего длительный анамнез ГБ и ИБС, СКФ 54 мл/мин/1,73 м², перенесшего инфаркт миокарда, осложнившийся хронической постинфарктной аневризмой и тяжелой ХСН IV ФК NYHA с ФВ ЛЖ 22% и клиническими признаками асцита и гидроторакса.

Не во всех случаях клинически тяжелой ХСН с выраженным ремоделированием сердца отмечалось существенное увеличение NT-proBNP, что, вероятно было обусловлено экстракардиальными причинами, способными влиять на уровень данного биомаркера [317]. Однако до настоящего времени не разработаны поправочные коэффициенты, позволяющие скорректировать влияние на концентрации NT-proBNP таких факторов как пол, ИМТ и величина СКФ.

Хорошо известно, NT-proBNP является маркером миокардиального стресса и активация его синтеза стимулируется механическими факторами [63, 80-81, 318-319], что в нашей работе подтверждалось наличием значимых отрицательных корреляционных взаимосвязей концентраций NT-proBNP с ФВ ЛЖ, и положительных – с СДЛА. Представляет несомненный интерес наличие

взаимосвязей концентрации NT-proBNP и показателей печечно-почечной дисфункции у больных с ХСН, в том числе с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. Наличие отрицательных корреляционных связей NT-proBNP и уровня креатинина и азота мочевины может быть связан со снижением почечного клиренса данного биомаркера, что было описано и ранее в работах Х. Нап и соавт. (2020) [138], Р.У. Courand и соавт. (2017) [320]. В исследование Р.У. Courand и соавт. у пациентов с артериальной гипертензией было показано, что NT-proBNP независимо коррелировал с полом, систолическим АД, скоростью каротидно-бедренной пульсовой волны, ГЛЖ и СКФ. Интересным феноменом, выявленным в этой работе, явилось постепенное значимое увеличение медианы NT-proBNP в зависимости от количества поврежденных органов-мишеней ($p < 0,001$) [320]. По-видимому, выраженность полиорганных нарушений у больных с ХСН в нашем исследовании также оказывало влияние на уровни NT-proBNP.

Патогенетические взаимосвязи между маркерами миокардиального стресса и показателями печечно-почечной дисфункции (щелочной фосфатазы, ГГТП, протромбинового индекса и общего холестерина), вероятно, опосредованы нарушениями центральной гемодинамики и микроциркуляторной дисфункцией, приведшими к развитию холестатаза и печечно-клеточной недостаточности в рамках сердечно-печечно-почечного синдрома [239]. Наиболее значимые взаимосвязи между уровнями NT-proBNP и маркерами печечно-почечной дисфункции, отмеченные у больных ХСНнФВ, можно рассматривать как отражение более тяжелых проявлений кардиогепаторенального синдрома [240, 242].

Область биомаркеров при ХСН очень динамична, и к настоящему времени описано уже большое количество биомаркеров-кандидатов [126, 156-162]. Мы сфокусировались на молекулах, патогенетическая роль которых в генезе ХСН уже доказана, включая sST2, галектин-3 и копептин, а также тех, чье патофизиологическое значение еще требует уточнения – гаптоглобин и гепсидин.

Выявленная тенденция к более высоким концентрациям sST2, копептина и гепсидина у больных ХСНнФВ, несмотря на отсутствие значимых корреляций между биомаркерами с различными патофизиологическими механизмами,

позволяет предполагать наличие сходных путей активации различных нейрогуморальных систем в рамках ХСН [321, 322, 323, 324]. Главенствующую роль в патогенезе описанных изменений профиля биомаркеров, по-видимому, играет метаболическое воспаление, на изучение которого у больных с ХСН были направлены многочисленные экспериментальные и клинические исследования [90-94]. По заключению Е.С. Castillo и соавт. (2020), Р.Е. Токмачева и соавт. (2016), несмотря на доказанную роль маркеров воспаления и фиброза, к которым относятся sST2, галектин-3 и гепсидин, в патогенезе ХСН, остается до конца не изученным механизм повышения уровня провоспалительных биомаркеров в сыворотке крови [92, 85]. Ни одна из существующих на настоящий момент теорий – изменение иммуногенных свойств моноцитов, проникновение бактериальных эндотоксинов в организм через стенку кишечника при застойной явлениях в большом круге кровообращения или хроническое повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной системы при ХСН, приводящее к активации иммунной системы, не дает всеобъемлющего ответа на этот вопрос [85, 92]. В качестве вероятных причин развития системной воспалительной реакции рассматриваются также заболевания, являющиеся этиологическим фактором ХСН, а именно атеросклероз, миокардит и др., а также коморбидная патология. Именно некардиальные коморбидные заболевания предположительно являются основными факторами повышения концентрации провоспалительных биомаркеров [143, 150, 325, 326]. По всей видимости, у отдельных пациентов мы можем наблюдать комбинацию вероятных причин воспалительной реакции, в том числе и провоспалительную активность адипоцитов подкожно-жировой клетчатки и эктопических жировых депо [148, 242]. Предполагается, что как воспалительные медиаторы способствуют формированию синдрома ХСН, так и развившаяся ХСН приводит к повышению уровня маркеров воспаления и фиброза [176, 327].

Недавние исследования показали, что не сердце, а именно экстракардиальные ткани являются основным источником sST2 и галектина-3 в плазме [321, 328], однако доминирующий источник этих маркеров до настоящего времени не установлен. Поэтому поиск возможных взаимосвязей и выявление

первопричин активации воспалительного каскада остается актуальной клинической проблемой.

В нашем исследовании отсутствовали значимые различия концентраций воспалительных биомаркеров sST2 и галектина-3 у больных с разной степенью систолической дисфункции, но было установлено наличие корреляционных взаимосвязей их концентраций с лабораторно-функциональными признаками полиорганной дисфункции, что может рассматриваться как дополнительный аргумент в пользу их экстракардиальной экспрессии. В то же время выявленная нами тенденция к более высоким концентрациям sST2 у больных ХСНнФВ (34,5 [19,8;58,2] нг/мл, $p > 0,05$) по сравнению с ХСНсФВ (23,21 [12,17;45,1] нг/мл) и ХСНунФВ (29,1 [17,4;61,6] нг/мл) позволяет предполагать, что некоторый пул sST2 имеет кардиальное происхождение [313, 329]. В работе J. Bartunek и соавт. (2008) также было выявлено, что уровень sST2 не имел четкой зависимости от систолической функции ЛЖ, но коррелировал со степенью ГЛЖ и выраженностью диастолической перегрузки [330]. S.W. Rabkin и соавт. (2021), отмечая различия концентраций галектина-3 и sST2 у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с лицами без сердечной недостаточности, подчеркивают отсутствие разницы концентраций этих биомаркеров у больных ХСНсФВ и ХСНнФВ [331]. В то же время в многоцентровом исследовании PRAISE-2 (Prospective Randomized AmlodIpine Survival Evaluation 2) уровень sST2 был значительно выше у пациентов с тяжелой ХСН (24 нг/мл, 95%ДИ 16-70 нг/мл), в сравнении с контрольными значениями (14 нг/мл, 95% ДИ 13–17; $p < 0,0001$), и прямо коррелировал с уровнем BNP ($r=0,36$, $p < 0,0001$) [332]. Эти противоречивые факты требуют дальнейшего изучения, затрагивающего в том числе поиск внесердечных локусов синтеза sST2.

Дизайн нескольких недавно завершенных исследований и обобщающие литературные обзоры последнего времени включали совместное определение галектина-3 и sST2, как маркеров воспаления и фиброза [322, 333-334], как при ХСН различной этиологии, так и при других заболеваниях, патогенез которых связан с воспалительными процессами – ХБП [335], СД [336], онкологические и другие заболевания [337]. Авторы сообщают о синхронной динамике указанных

биомаркеров в различных клинических ситуациях.

В отличие от sST2, результаты нашей работы не показали существенных различий концентраций галектина-3, у пациентов с разной степенью систолической дисфункции [338, 339], что может быть связано с особенностью дизайна нашего исследования, в которое включались пациенты с разной степенью тяжести ХСН любой этиологии, с разным уровнем почечной дисфункции и разнообразным набором коморбидной патологии.

Лишь в специально сформированной субпопуляции, в которую включались пациенты с ХСН, обусловленной ИБС и ГБ, и стабильным течением ХБП в течение последних 3 мес, было отмечено нарастание концентрации галектина-3 по мере усугубления почечной дисфункции [312-313].

Также в отдельных субпопуляциях пациентов были выявлены корреляционные взаимосвязи между различными биомаркерами. Так у пациентов ХСНнФВ сильные положительные взаимосвязи концентраций sST2 и галектина-3 ($r=0,662$, $p<0,05$) подтверждают общность механизмов их действия – провоспалительные и профибротические эффекты. У больных ХСНунФВ выявлены положительные корреляции между NT-proBNP и sST2 ($r=0,484$, $p<0,05$). Если NT-proBNP традиционно рассматривается как маркер миокардиального стресса, реагирующий на повышение давления в полостях сердца, то sST2 проявил себя как биомаркер, ассоциированный с миокардиальным фиброзом [13, 121-122, 155]. Параллельное увеличение концентрации данных биологически активных молекул является отражением одновременно протекающих процессов эксцентрического миокардиального ремоделирования и элементов феномена «жесткого сердца» («stiff heart») [338, 339]. Описанные взаимосвязи маркеров соотносятся с результатами эхокардиографического исследования, согласно которым в группе пациентов ХСНунФВ наблюдаются значимо большие показатели КСР, КСО и КДО, а также размер ЛП и масса миокарда ЛЖ по сравнению с группой ХСНсФВ [340].

В нашем исследовании уровни sST2 и галектина-3 хоть и имели значимые положительные связи, однако галектин-3 не оказал значимого влияния на прогноз

больных, в то время как уровень sST2 более 38,2 нг/мл проявил себя как значимый фактор неблагоприятного прогноза в общей когорте пациентов с ХСН, а у больных с ВП его прогностическая значимость превышала таковую для NT-pro BNP.

9.3. Предикторы и механизмы развития полиорганной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью

ХСН представляет собой синдром, осложняющий течение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, наиболее частыми из которых является ИБС в сочетании с ГБ [15, 16, 19]. Другие заболевания относятся к категории значительно более редких причин [15, 16, 19]. В нашей когорте пациентов 393 (91,9%) пациентов страдали ИБС и 348 (94,3%) – ГБ. У подавляющего большинства больных имелось сочетание указанных заболеваний, рассматриваемых в качестве коморбидной патологии. Следует отметить, что у обследуемых пациентов наблюдалось большое количество кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, вплоть до 12-15 различных нозологических форм у одного пациента, что соответствует общемировым тенденциям, описывающим увеличение бремени коморбидности у пациентов с ХСН [2, 18, 41, 341] (рисунок 9).

В нашей когорте пациентов, имеющих средние значения возраста $72,6 \pm 12$ лет, отсутствовали пациенты, не имеющие кардиальной или некардиальной коморбидной патологии.

Индекс коморбидности Charlson, представляющий собой балльную систему оценки 10-летнего риска летальных исходов, также был высоким у пациентов всего диапазона ФВ ЛЖ. Минимальное значение индекса Charlson составило 4 (у 2х пациентов), а максимальное – 19 (у одного пациента), что было существенно выше, чем в ранее проведенных исследованиях. Так, Е.В. Резник и соавт. (2023) и S. Sheng и соавт. (2023), описывая сходную нашей структуру некардиальной коморбидной патологии, используют в качестве уровня разделения групп с высоким и низким индексом коморбидности гораздо более низкое значение шкалы Charlson, равное 5 баллам [261, 305].

Полученные нами результаты в целом сравнимы с данным А. Xanthopoulos и соавт. (2020), которые не выявили убедительных доказательств наличия взаимосвязи между распространенностью и клинической значимостью сопутствующих заболеваний и величиной ФВ ЛЖ у больных ХСН. При этом авторы подчеркивают, что именно сочетание коморбидной патологии вместе с модификаторами заболевания (возраст, пол, гены и т. д.) определяет фенотип и исход ХСН [341].

Рассуждая о коморбидности в контексте ХСН, следует понимать, что используемая терминология и классификационные характеристики, предложенные А.Р. Feinstein (1970) и С. Harrison и соавт. (2023), весьма условны и не совсем корректны [187, 188], так как сама ХСН представляет собой «синдром, осложняющий течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний», т.е. может рассматриваться как осложненная коморбидность по отношению к ИБС, ГБ, порокам сердца и пр. В то же время, по отношению к различным типам кардиоренального или сердечно-печеночного синдромов ХСН может рассматриваться и как причинная, и как осложненная коморбидность (рисунок 51).

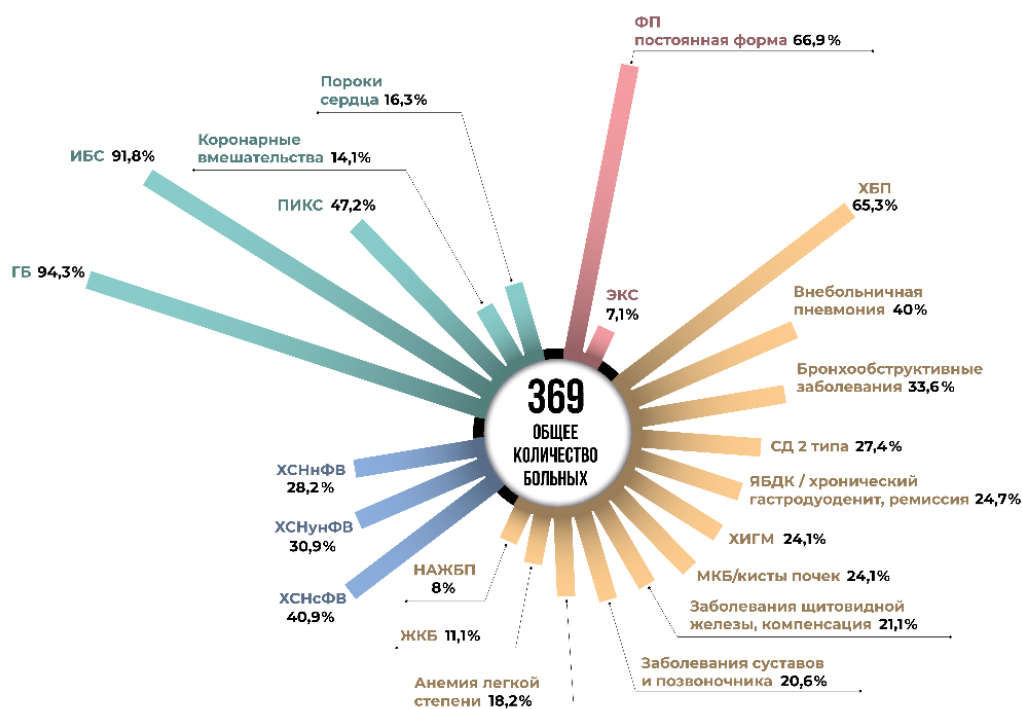


Рисунок 51 – Бремя кардиальной и некардиальной коморбидной патологии у пациентов с ХСН

По устоявшемуся мнению, именно выраженное бремя коморбидности является одной из возможных причин развития экстракардиальных органных нарушений у пациентов с ХСН, так как увеличение количества независимых заболеваний различных органов у одного пациента закономерно приводит к появлению у него клинических и лабораторных признаков полиорганной дисфункции [2, 18].

Другим механизмом развития структурно-функциональных нарушений внутренних органов у больных ХСН служат глобальные процессы патологии кровообращения в различных органах, возникающие за счет нарушений центральной гемодинамики и расстройств микроциркуляторного русла, опосредованных целым рядом гуморальных факторов. Развивающаяся таким образом дисфункция внутренних органов может рассматриваться как вторичная по отношению к ХСН [43].

Несмотря на большой интерес к развитию органных нарушений у пациентов с ХСН, описываемых в рамках кардиоренального [227-230], сердечно-печеночного [240-245], кардиопульмонального [207, 219-220], кардиолиенального [218] и прочих синдромов, отечественные и зарубежные авторы, как правило, акцентируются на изучении какой-либо одной из названных патологий. Или же дисфункцию различных органов, наблюдаемую у пациентов, авторы рассматривают как факт «случайно» сосуществующей патологии, без попыток комплексной оценки общих для различных кардио-органных синдромов патофизиологических механизмов и оценки взаимного влияния различных органных нарушений [190-191].

Как показали результаты наших наблюдений, клинико-рентгенологические признаки внебольничной пневмонии наблюдались у 151 (40,9%) пациентов, КРС – у 242 (65,6%), СПС – у 160 (43,4%) пациентов. Распространенность признаков полиорганной дисфункции в нашем исследовании соответствует ранее опубликованным данным. Так данным клинических и популяционных исследований при ХСН частота развития ВП варьирует от 8,7 до 43,1% [216-219, 341, 342], КРС

– от 32 до 90,3% больных с сердечной недостаточностью [222-225, 227, 341], а СПС – от 31 до 85,1% [240, 245, 341].

У значительной части пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции имелось сочетание нескольких синдромов полиорганных нарушений, в том числе комбинации кардиоренального, сердечно-печеночного синдромов и внебольничной пневмонии (Рисунок 52).

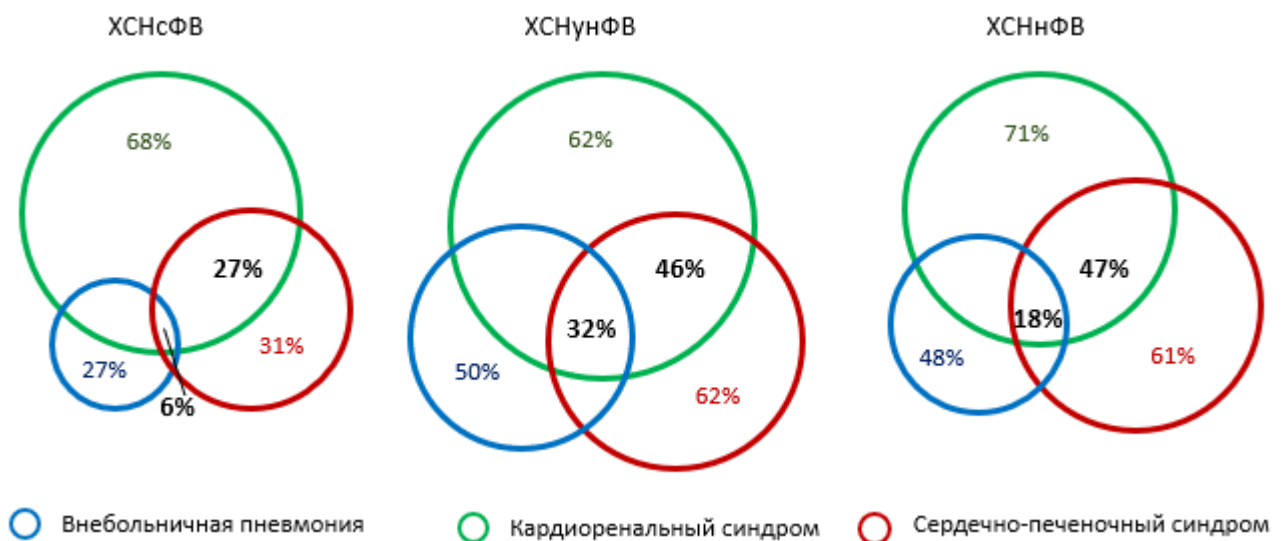


Рисунок 52 - Сочетания кардиоренального, сердечно-печеночного синдромов и внебольничной пневмонии у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции

У пациентов ХСНсФВ сочетание различных сердечно-ограниченных синдромов наблюдалось реже, чем при ХСН с ФВ <50%, так «тройная» комбинация синдромов (кардиоренальный + сердечно-печеночный + кардиопульмональный) была диагностирована в лишь 6% случаев, в то время как у больных ХСНнФВ – в 18%. Наиболее часто комбинации коморбидных заболеваний наблюдались у больных ХСНунФВ, что можно рассматривать как дополнительный фактор тяжелых функциональных нарушений у этих пациентов, несмотря на умеренно выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ.

9.4. Особенности течения и исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональным синдромом

Пациенты с КПС отличались меньшей толерантностью к физическим нагрузкам, проявлявшейся более высоким ФК NYHA, что обусловлено как присоединением дыхательной недостаточности, так и значимо более высоким уровнем легочной гипертензии (СДЛА 41 [25,5; 55,5] мм рт.ст.) по сравнению с пациентами без ВП (30,5 [21; 44], $p=0,0014$).

В основе патогенеза ВП у больных с ХСН лежит развитие бактериального воспаления на фоне прекапиллярной легочной гипертензии с развитием застойных явлений в МКК. Бактериальное воспаление в условиях пневмонии приводит к системной воспалительной реакции за счет активации системы воспалительных цитокинов, С-реактивных белков (СРБ), интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО) и клеток иммунного ответа, таких как нейтрофилы и моноциты/макрофаги [216-217, 221]. Интенсивность «системного воспалительного синдрома» при ВП значительно превосходит предсуществующее «тлеющее» метаболическое воспаление, характерное для ХСН, что негативно отражается и на профиле биомаркеров, и на прогнозе больных [99-101, 175-176, 342].

Вероятно, именно эффекты провоспалительных биомаркеров (кардиокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) посредством индукции апоптоза и пироптоза усугубляют ремоделирование и усиливают повреждение миокарда, эндотелия сосудов, а вентиляционно-перфузионное несоответствие и внутрилегочное шунтирование крови, приводящее к гипоксемии, транзиторному повышению в сыворотке концентраций эндотелина-1 и усилению коагуляционного каскада [343], объясняют более высокую частоту выявления НРС у больных с ВП (118 (78,1%) vs 126 (55,5%), $p=0,003$, в т.ч в виде различных форм ФП (106 (89,9%) vs 100 (79,3%), $p=0,008$).

Проаритмогенное действие ВП было описано еще в начале 20 века и неоднократно подтверждалось впоследствии [342-343], однако до настоящего времени до конца не изучены точные патофизиологические процессы,

обеспечивающее взаимосвязи ВП и НРС. Предполагается, что особое значение могут иметь некоторые кардиобиомаркеры, в том числе маркеры миокардиального стресса и воспаления. Исследования концентрации биомаркеров ХСН у больных с ВП весьма малочисленны и демонстрируют противоречивые результаты [217-221, 344].

В нашем исследовании не было обнаружено значимого влияния кардиопульмонального синдрома на уровни NT-proBNP у больных с ранее установленным диагнозом ХСН, что сопоставимо с результатами Бобылева А.А. и соавт. (2019), не выявившими влияния внебольничной бактериальной пневмонии на уровни BNP у больных с ХСН [345]. В то же время в исследовании Yoo J. и соавт. (2021) было показано что, из 945 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией без ХСН в анамнезе (пациенты с иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы из исследования не исключались), повышение уровня NT-proBNP, отмеченное у 679 больных, коррелировало с худшими клиническими исходами и повышенной смертностью [346]. Следует отметить, что коронавирусная инфекция, в отличие от ВП бактериальной этиологии, является заболеванием с системным поражением различных органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой, часто осложняется легочной гипертензией, тромбозом и тромбоемболией легочных артерий, что может объяснять высокие значения NT-proBNP в исследовании Yoo J.

У больных ХСН и ВП также не отмечено различий концентраций провоспалительных маркеров – sST2 и галектина-3 по сравнению с пациентами с ХСН без ВП. Единственным из всех определяемых нами биологически активных веществ, концентрация которого значимо различалась в группах пациентов с ХСН с пневмонией и без нее, стал гаптоглобин, относительно патогенетической роли и прогностической ценности которого у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время отсутствует единое мнение [119, 138, 347-348]. Анализ полученных нами данных относительно уровня гаптоглобина у больных ХСН позволяет сделать выводы, что при хронических формах ХСН концентрация гаптоглобина (как и других провоспалительных маркеров) увеличивается в рамках

общих патогенетических механизмов хронического субклинического («метаболического») воспаления [86-87, 349], а при острых процессах (пневмония, ОИМ) его уровень снижается, вероятно, вследствие повышенного его потребления [343]. При этом результаты одно- и многофакторного регрессионных анализов не подтвердили его предикторную значимость, что не позволяет исключить изменение концентрации гаптоглобина у больных ХСН и ВП в рамках эпифеномена.

9.5. Особенности клинической картины и исходы у больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом

Пациенты с КРС отличались более старшим возрастом и более тяжелым течением ХСН с преобладанием IIБ (61,1%) и III (8,3%) стадий. Несмотря на большую распространенность представителей мужского пола, группа с КРС характеризовалась более низким уровнем гемоглобина и эритроцитов, что совпадает с существующей концепцией кардиоренального анемического синдрома [350]. Распространенность анемии у больных с КРС составила 23%, без КРС – 14% ($p=0,12$). У больных ХСНсФВ кардиоренальный анемический синдром выявлялся в 15,5% случаев, что было незначимо меньше по сравнению с ХСНунФВ (29,7%) и ХСНнФВ (24,5%), $p=0,19$. По данным Y. Manla и соавт., в Ближневосточной популяции пациентов с ХСН признаки кардиоренального синдрома были выявлены у 34,4% пациентов, тогда как кардиоренальный анемический синдром диагностировался у 25,3%, при этом показатели распространенности кардиоренального анемического синдрома среди пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ были сопоставимы (27,2% против 24,2%, $p = 0,3$) [351].

Изучение особенностей микроциркуляторной гемодинамики у больных с КРС обнаруживает наличие прямых корреляционных связей между величиной СКФ и Аэ, что может рассматриваться как проявление нарастающих нарушений фильтрации при прогрессировании эндотелиальной дисфункции [296]. С учетом этиологического фактора ХСН и некардиальных коморбидных заболеваний у

наших пациентов в качестве возможных причин данного феномена можно рассматривать гипертоническую и диабетическую ангио- и нефропатию, а также возникающее параллельно со снижением СКФ увеличение концентрации токсических аммиачных соединений, и приводящих к утрате регуляторных влияний эндотелиоцитов [280, 352].

Полученные данные расширяют имеющиеся представления о важной роли снижения почечного кровотока в генезе кардиоренального синдрома у больных с ХСН и подтверждают вторичный характер нарушений клубочковой фильтрации, обусловленных гемодинамическими расстройствами в микрососудах почек. Данные нарушения микроциркуляции можно рассматривать как непосредственный фактор снижения перфузионного и фильтрационного давления у больных с ХСН [222, 225, 227].

Хотя в группах не отмечено различий по распространенности СД 2 типа, у пациентов с КРС зарегистрированы значимо более высокие показатели гликированного гемоглобина, свидетельствующие об отсутствии должного контроля течения СД 2 типа. Данные факты позволяют считать, что важная роль в патогенезе кардиоренального синдрома у больных с ХСН принадлежит гипертонической и диабетической нефропатии, а не только нарушениям гемодинамики, обусловленным ХСН.

Аргументом в пользу данной гипотезы также является тот факт, что в нашем исследовании более 30% пациентов с КРС имели признаки ХСН I и II стадий, для которых нехарактерно наличие застойных явлений в большом круге кровообращения. Соответственно, снижение СКФ не может быть объяснено венозной гиперемией вследствие застойных явлений в почках. Медианные значения ФВ ЛЖ у больных с ХСН и КРС соответствовали ХСНунФВ и не имели значимых отличий от значений ФВ у больных в группе с нормальными показателями СКФ, что позволяет исключить синдром малого выброса как причину почечной гипоперфузии. Исходя из факта несоответствия степени тяжести и стадий ХСН частоте и выраженности КРС можно сделать вывод, что КРС у описываемых нами пациентов не является исходом ХСН, а скорее должен

рассматриваться как проявление гипертонической и диабетической нефропатии [227].

При этом попытки верификации этиологии почечного повреждения у больных с уже имеющимся КРС путем тщательного ретроспективного анализа клинико-лабораторных данных, по видимому, не имеют практической значимости в виду отсутствия специфической этиотропной терапии различных по этиологии форм ХБП. Приходится констатировать, что КРС представляет собой состояние, при котором зачастую невозможно установить причинно-следственные связи между ХСН и хронической болезнью почек, и оба синдрома взаимно отягощают друг друга [333, 351].

9.6. Особенности течения хронической сердечной недостаточности в сочетании с сердечно-печеночным синдромом

Сердечно-печеночный синдром в популяции наших пациентов встречался существенно реже, чем кардиоренальный, и был представлен преимущественно цитолитическим (40%) и холестатическим (76,9%) синдромами и их сочетанием (15%). Полученные данные несколько отличались от результатов исследования С.В. Виллевальде и соавт. (2016) [352], в котором частота выявления СПС у пациентов с декомпенсацией ХСН достигала 85,1%, а повышение активности трансаминаз наблюдалось у 21,1% пациентов; прямого и/или общего билирубина у 82%; ЩФ и/или ГГТ у 43,4%, МНО у 41,3% пациентов. Причинами выявленных различий, вероятно, обусловлены дизайном исследований, согласно которому в работе С.В. Виллевальде и соавт. критериями включения явились ОДСН, в то время как большинство обследованных нами больных характеризовались хроническим течением ХСН без признаков острой декомпенсации.

В данной работе нами впервые была предпринята попытка оценки риска развития сердечно-печеночного синдрома, для чего на основании методов одно- и многофакторной логистической регрессии была разработана модель оценки риска СПС у больных ХСН. Данная модель включала такие рутинные клинико-

антропометрические данные как возраст <75 лет (OR 1,065, 95% ДИ 1,025-1,106, p=0,001), ИМТ <35 кг/м² (OR 1,095, 95% ДИ 1,038-1,156, p=0,001), ФВ ЛЖ<40% (ОШ 1,034, 95%ДИ 1,002-1,067, p=0,036) и тяжелые стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко.

В доступной литературе обнаружены единичные исследования, посвященные предикторам развития сердечно-печеночного синдрома. В большинстве случаев авторы дают описание клинической характеристики больных и приводят клинические и лабораторно-инструментальные проявления СПС, начиная с гепатомегалии и увеличения суррогатных маркеров поражения печени и заканчивая показателями эластометрии и оценкой состава кишечной микробиоты [240-245, 353, 354]. Лишь в работе Резник Е.В. отмечено, что факторами риска поражения печени как органа-мишени при ХСН являются тяжесть СН, систолическая дисфункция миокарда левого желудочка и снижение функционального состояния почек [261], что частично совпадает с полученными нами данными.

Несмотря на значимые различия концентраций маркеров почечного повреждения – азота мочевины и креатинина в группах пациентов с СПС и без него, предикторная роль почечной дисфункции в отношении развития СПС была выявлена по результатам одно- и многофакторного регрессионного анализа. Примечательно, что при проведении регрессионного анализа ожирение у больных не проявило себя как значимый ФР наличия СПС у больных. Более того, была выявлена обратная, но статистически не значимая, взаимосвязь между величиной ИМТ и риском наличия сердечно-печеночного синдрома. При использовании многофакторного анализа было показано, что дополнительным ФР наличия СПС любого типа у больных с ХСН явилось не увеличение, а снижение ИМТ, что может рассматриваться как еще один факт в пользу «парадокса ожирения» при ХСН [355, 356, 357].

9.7. Диагностические критерии и клинические особенности кардиогепаторенального синдрома

В отличие от ВП, больше связанной с застойными явлениями в малом круге кровообращения, развитие печеночной и почечной дисфункции служит отражением патологических процессов, затрагивающих большой круг кровообращения и имеющие патогенетические особенности [16, 222, 225, 227, 230].

Выявление взаимосвязей между лабораторными показателями почечной и печеночной дисфункции и исходами у больных с ХСН послужило основой для разработки непрямых методов скрининговой оценки морфо-функционального состояния обоих органов и создания прогностических шкал. Одной из них является шкала MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR), в формуле расчета которой используются значения креатинина и общего билирубина – наиболее частых суррогатных маркеров кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов [253]. Первоначально линейка индексов MELD (MELD, MELD-XI, MELD-Na) использовалась в качестве шкалы оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с терминальными стадиями вирусных заболеваний печени и как инструмент принятия решения о трансплантации печени [254-255], поэтому в течение долгого времени данный показатель рассматривался как один из маркеров печеночного фиброза, в том числе и у пациентов с ХСН [261, 358, 359].

Однако формула расчета индекса MELD-XI, включающая значения общего билирубина и креатинина, позволяет рассматривать его в качестве интегрального критерия оценки функциональных резервов печени и почек и использовать в качестве диагностического критерия сердечно-почечно-печеночного (кардиогепаторенального) синдрома [360].

Хорошо известно, что развитие структурно-функциональных нарушений внутренних органов является характерным для III (дистрофической) стадии ХСН по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко [43], однако полученные нами результаты позволяют говорить о возможности выявления признаков полиорганной дисфункции у больных со IIБ и даже IIА стадией ХСН. Следует

понимать, что для коморбидных пациентов ХСН с предсуществующей печеночной и, особенно, почечной дисфункцией, обусловленной гипертонической болезнью (гипертоническая нефропатия) и/или сахарным диабетом (диабетическая нефропатия и гепатопатия), ожидаемым является завышенная частота выявления признаков полиорганной дисфункции, не связанных с тяжестью собственно ХСН.

В связи с тем, что в клинической практике большинство пациентов, страдающих ХСН, как правило, имеют сочетанную природу полиорганной дисфункции, обусловленную как этиологическими факторами ХСН в виде артериальной гипертензии, ИБС, ожирения и сахарного диабета, так и самой ХСН, и определить вклад каждого фактора не представляется возможным, мы намеренно избежали попытки искусственного исключения из анализа тех или иных реально существующих клинических фактов с целью сохранения практической значимости исследования [344, 360].

Медианное значение индекса MELD-XI в обследованной нами когорте составило 11,4 балла, что превышало показатели, полученных в ранее проведенных работах [259, 352, 361, 362]. Так в исследовании R. Kopko и соавт. в когорте взрослых пациентов с врожденным пороком сердца в качестве фактора неблагоприятного прогноза использовались значения $>10,4$ балла [363]. Однако пациенты в этом исследовании были значимо моложе (средний возраст составил 31 год) и отличались меньшим бременем кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний. В исследовании Z. Lin и соавт., при сопоставимом с нашим возрастным составом участников, в качестве точки отсечения использовалось значение индекса MELD-XI $>9,44$ балла [259]. Лишь работе B. Szyguła-Jurkiewicz, оценивающей прогностическую роль индекса MELD-XI у кандидатов на трансплантацию сердца, значения модели конечных стадий заболевания печени были выше по сравнению с нашим исследованием и составили 13 баллов [364], что, вероятно, обусловлено более тяжелым контингентом больных. Приближенные к полученным нами данным медианные значения MELD-XI = 11 баллам описаны в исследовании Резник Е.В. [261], однако увеличение данного показателя

расценивается автором как признак печеночной дисфункции, а не как индикатор более сложного кардиогепаторенального синдрома.

В связи с тем, что основными факторами риска развития кардиогепаторенального синдрома стали признаки клинически тяжелой ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, в качестве патогенетической основы данного феномена следует рассматривать основные патофизиологические процессы, характерные для тяжелой ХСН, которые к настоящему времени хорошо изучены (рисунок 50).

Подводя итоги ретроспективной части нашего исследования, можно предложить гипотезу развития кардиогепаторенального синдрома, основанную на тех фактах, что общие условия дисбаланса нейрогуморальных систем и изменений провоспалительного статуса при ХСН, обеспечивают стереотипные нарушения МКЦ в различных органах в виде rareфикации МКЦ русла, что приводит к сходным воспалительно-фибротическим изменениям ткани печени и почек. Эти параллельно протекающие процессы приводят к формированию почечно-печеночной дисфункции, обозначаемой как кардиогепаторенальный синдром, в рамках оси «сердце-печень-почки» (Рисунок 53).

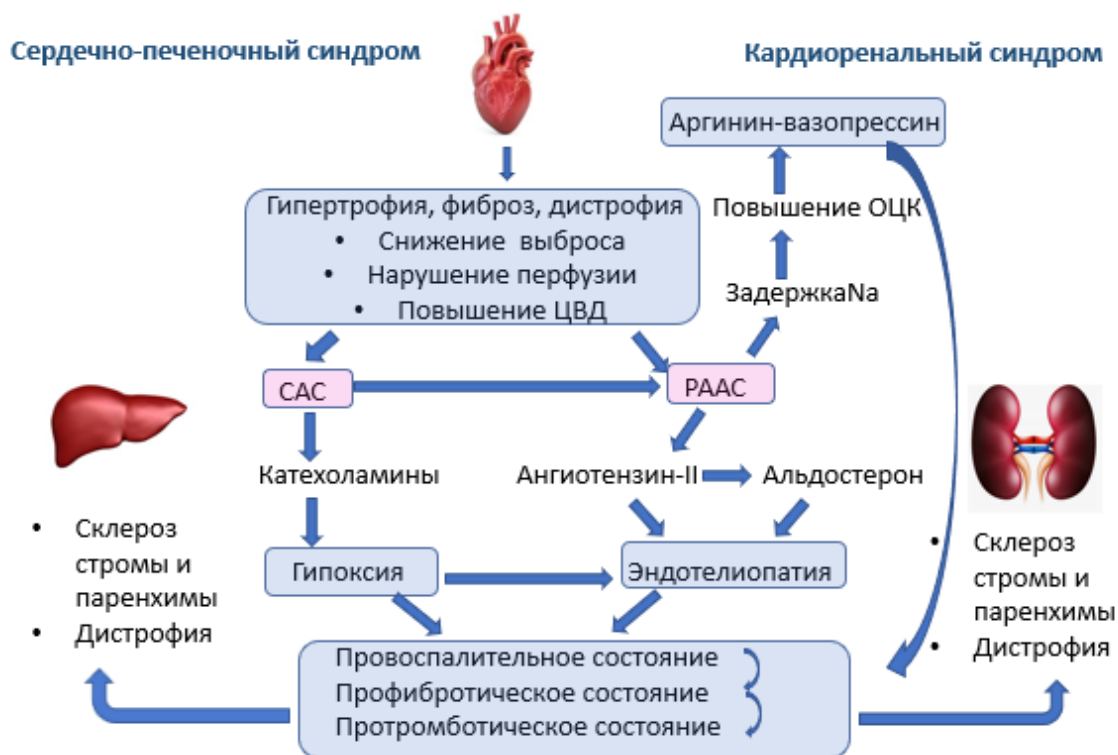


Рисунок 53 - Гипотеза развития кардиогепаторенального синдрома у больных ХСН (авторский)

Известно, что снижение насосной функции сердца приводит к гипоперфузии внутренних органов, что сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации и задержкой жидкости с развитием отечного синдрома [69, 72, 75, 119, 180, 185, 233]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством повышения уровня ангиотензина II и альдостерона приводит к задержке воды и натрия и оказывает прямое повреждающее действие на клетки почечных канальцев, кардиомиоциты, гепатоциты, способствуя клеточной гипертрофии, апоптозу и фиброзу [55, 56, 69, 236]. Высвобождение других биологически активных веществ, в том числе катехоламинов, эндотелина, галектина-3, молекулы почечного повреждения-1, аргинин-вазопрессина и пр., усиливает микроциркуляторные нарушения, приводит к ишемии и повреждению гепатоцитов, а также клубочков и канальцев почек [59, 63, 66, 73-75, 119, 123, 150-155].

Особенностями гемодинамики на микроциркуляторном уровне можно считать выявление одинаковых по модулю, но разнонаправленных коэффициентов корреляции между основными показателями эффективности тканевой перфузии и ключевыми диагностическими критериями кардиоренального и кардиогепаторенального синдромов. Этот феномен может рассматриваться как отражение различных типов нарушения микроциркуляции, реализующихся в разных органах у пациентов с ХСН. Обратный характер корреляционных взаимосвязей СКФ и $M_{\text{нутр}}$ указывает на главенствующую роль почечной тканевой гипоперфузии в генезе развития и прогрессирования кардиоренального синдрома [195, 224-227]. В то же время положительные корреляционные связи ПМ и $M_{\text{нутр}}$ и индекса MELD-XI свидетельствует о большем вкладе застойных явлений и висцеральной гиперемии в генезе печеночной дисфункции [178, 197, 362].

В нашем исследовании не отмечено значимых различий концентраций NT-proBNP, sST2, галектина-3, гаптоглобина и копептина у пациентов с ХСН при наличии или отсутствии у них признаков кардиоренального, сердечно-печеночного или кардиогепаторенального синдромов.

Таким образом, ни один из маркеров-кандидатов не зарекомендовал себя ни как дополнительный с NT-proBNP диагностический критерий синдрома органических нарушений у пациентов с ХСН, ни как универсальный маркер полиорганной дисфункции у больных ХСН.

9.8. Смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Смерть от всех причин за 36 ± 3 мес наблюдения составила 33,1%, и была значительно выше у пациентов ХСНнФВ (51,3%) по сравнению с ХСНунФВ (42%) и ХСНсФВ (22,4%), $p < 0,05$ для всех сравнений. При анализе кривых Каплана-Майера в группах пациентов с разной степенью систолической дисфункции обращает на себя внимание тот факт, что в течение первых 10 месяцев наблюдения кривые выживаемости пациентов ХСНнФВ и ХСНунФВ практически совпадают и их значимое расхождение отмечается с отметки 12 месяцев. Именно данной особенностью можно объяснить противоречивые данные, касающиеся выживаемости у пациентов ХСНунФВ [365, 366, 367, 368].

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами пятилетнего наблюдения, в котором значимо более высокий показатель смертности имели пациенты с ХСНнФВ, минимальный – больные с ХСНсФВ, а пациенты с ХСНунФВ занимали промежуточную позицию ($p < 0,001$) [369]. Анализ регистра ESC-NF-LT, включавшего 16 354 пациента, также показал аналогичные тенденции, однако различия между группами не достигли уровня значимости ($p = 0,07$ для всех сравнений) [370].

Значимо более высокие показатели годичной и трехлетней смертности могут быть связаны как с более тяжелым и пожилым контингентом пациентов в нашем исследовании, так и особыми условиями периода проспективного наблюдения, во многом совпавшего с периодом пандемии SARS-CoV-2, и неоптимальной терапией, получаемой в течение периода наблюдения [371, 372]. Действительно, нами наблюдалось преобладание некардиальных причин смертности – 41 случай (57%) над кардиальными – 31 (43%) наблюдений; у 86% больных причинами

некардиальной смерти были события, ассоциированные с инфекцией SARS-CoV2 (рисунок 54).

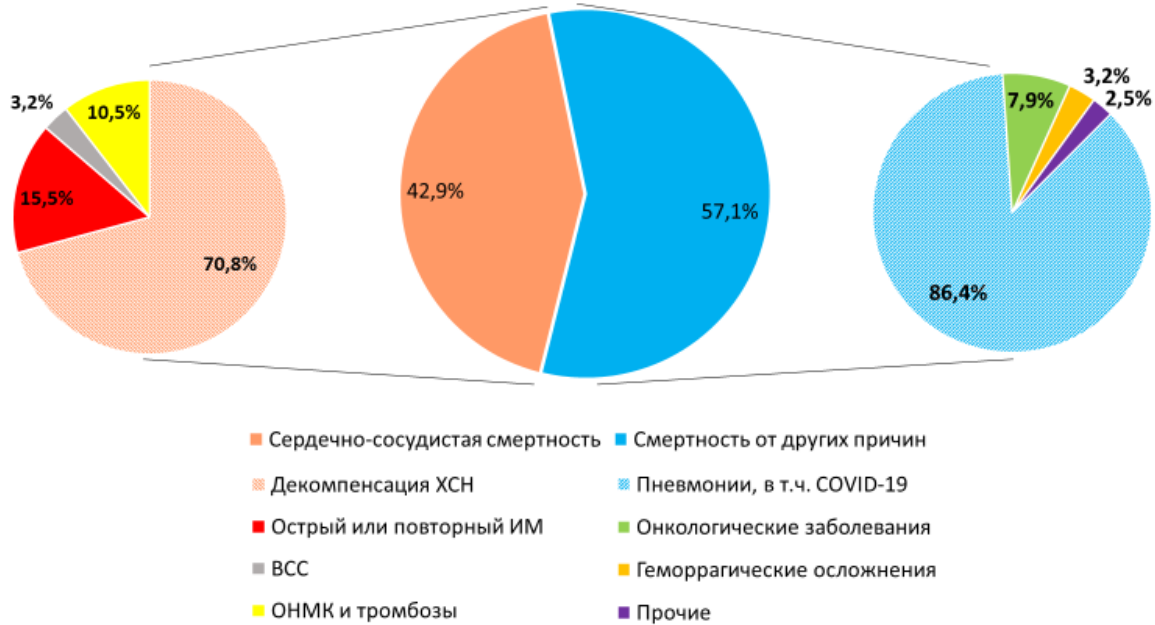


Рисунок 54 – Показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от других причин у пациентов с ХСН

В связи с тем, что различные исследования, посвященные изучению ХСН, имеют особенности дизайна, разную степень тяжести и возрастной состав пациентов, продолжительность наблюдения и т.д., полученные данные по достижению конечных точек существенно разнятся [367-370].

По данным 33-летнего периода Фремингемского исследования, до 30% случаев смерти у женщин и 22% у мужчин среди больных ХСНнФВ прямо не связаны с ССЗ, а среди пациентов с ХСНсФВ доля некардиальных причин смерти достигает 50% [369]. По данным отечественных и зарубежных авторов у больных, страдающих ХСН, риск смерти в течение года может варьировать от 6 до 77% [368, 373, 374]. Согласно анализу данных о 12 440 пациентах долгосрочного регистра Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности (ESC-HF-LT-R), объединившего 211 кардиологических центров в 21 стране Европы и/или Средиземноморья, годовичная смертность от всех причин составила 23,6% для ОСН

и 6,4% для ХСН. Смертность от всех причин в разных регионах колебалась от 21,6% до 36,5% у больных ОСН и от 6,9% до 15,6% у больных ХСН. Считается, что эти различия в смертности между регионами отражают различия в клинической характеристиках и/или ведении этих пациентов [370].

В нашей когорте больных преобладали некардиальные причины смерти, что связано с пандемией SARS-CoV-2, пришедшейся на период проспективного наблюдения за пациентами. Причиной объективных трудностей контроля за получением пациентами оптимальной терапии в период пандемии коронавирусной инфекции стал ограниченный доступ к специализированной кардиологической помощи в медицинских учреждениях, в т.ч. в УКБ №4 Сеченовского Университета, которая в период пандемии функционировала в режиме инфекционного госпиталя, меры самоизоляции пациентов, перебои в обеспечении их препаратами [371, 372]. Также на 2020 г. пришелся выход новых национальных клинических рекомендаций по лечению ХСН с разной степенью систолической дисфункции [43, 44, 45]. Смена парадигмы оптимальной медикаментозной терапии была не сразу принята врачами и пациентами, в результате чего последние продолжали получать «привычные» лекарственные препараты, в то время как приверженность адекватному лечению является неотъемлемым компонентом тактики ведения пациентов с ХСН [374, 375].

Сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных характеристик показал, что пациенты, достигшие конечной точки, отличались более пожилым возрастом – 78 [70; 82] vs 72 [64; 79,8] лет ($p=0,02$), более тяжелым течением ХСН и большим бременем кардиальной и некардиальной коморбидности [376]. Среди коморбидной патологии у умерших больных значимо чаще отмечены перенесенный инфаркт миокарда, как непосредственная причина развития ХСН, а также наличие любой формы ФП и внебольничная пневмония на момент госпитализации. Различий медикаментозной терапии выявлено не было. Полученные нами данные, подчеркивающие ишемический генез ХСН, особенно наличие ОИМ в анамнезе, как фактор неблагоприятного прогноза при ХСН, перекликаются с наблюдениями отечественных и зарубежных исследователей [377, 378, 379].

Наряду со значимо более низкими показателями ФВ ЛЖ у умерших отмечены более выраженные признаки бивентрикулярного ремоделирования (Рисунок 55), а также признаки более тяжелых нарушений микроциркуляторной дисфункции.

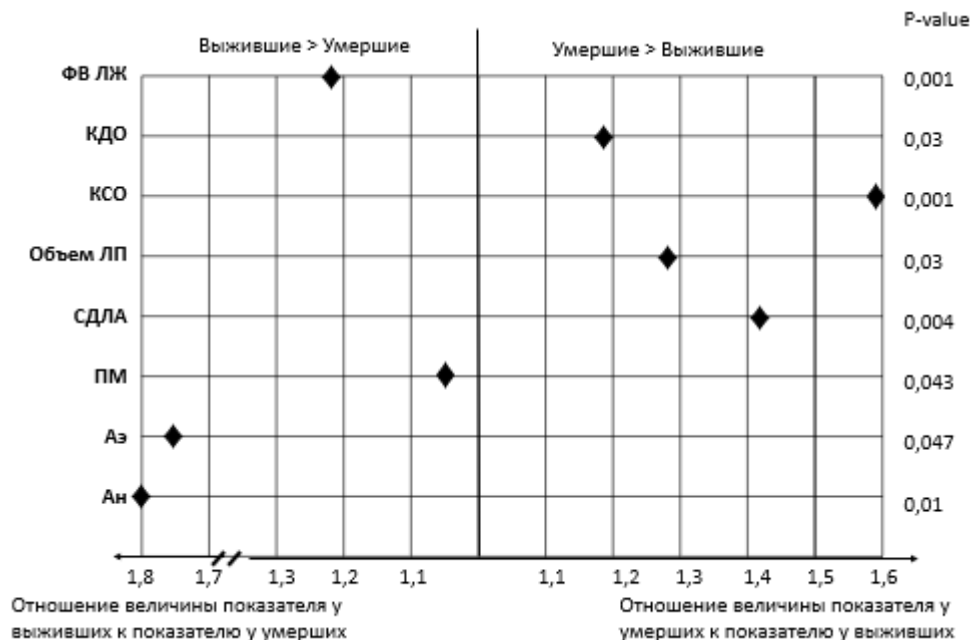


Рисунок 55 – Показатели внутрисердечной и периферической гемодинамики у выживших и умерших пациентов

Значимых различий других параметров эхокардиограммы и ЛДФ-граммы отмечено не было.

Полученные данные, касающиеся эхокардиографических характеристик сопоставимы с результатами многих ранее проведенных исследований. Начиная с 1980х гг. низкие показатели ФВ ЛЖ, наряду с увеличением полостей сердца, описываются термином «дезадаптивное ремоделирование» и расцениваются как фактор неблагоприятного прогноза у больных с ХСН [105-109, 113]. Отмеченный у больных, достигших конечной точки, значимо больший объем левого предсердия можно расценить не просто как проявление тяжелой диастолической дисфункции ЛЖ, сосуществующей с нарушениями насосной функции сердца [98-99, 379-380], а как фактор неблагоприятного прогноза. Так, шкала REDINSCOR, разработанная в 2015 году для стратификации риска госпитализации при ХСН, включает оценку переменных, являющихся индикаторами важных патофизиологических

нарушений: объемной перегрузки (Фремингемские критерии СН, уровни NT-proBNP), компенсаторных механизмов (частота сердечных сокращений), повреждения органов-мишеней (анемия, снижение СКФ) и ремоделирования миокарда (размер левого предсердия >26 мм/м²) [381]. Нам не удалось сопоставить собственные результаты величины ЛП с данными Alvarez-Garcia J. [381] в связи с различием критериев, используемых для диагностики атриомегалии (индексированный к площади поверхности тела размер ЛП (мм/м²) – в испанском исследовании, и объем ЛП (мл) в нашей работе).

Несмотря на большой интерес к оценке микроциркуляторной дисфункции у пациентов с ХСН, данной проблеме посвящено относительно небольшое количество исследований [177, 178, 282-284, 382, 383]. Большинство отечественных и зарубежных работ несколько отличались методологией оценки нарушений МКЦ. В работах Васильева А.П. и соавт. (2020), Федорович А. А. и соавт. (2020), Нумеау Н. и соавт. (2007), Полуниной О.С. и соавт. диагностика микроциркуляторной дисфункции основывалась преимущественно на изменениях эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации у больных с разной степенью систолической дисфункции [282-283, 288, 382]. Некоторым авторам удалось доказать наличие взаимосвязей некоторых показателей микроциркуляторной и внутрисердечной гемодинамики [382-384], в то время, как в нашем исследовании не было обнаружено значимых изменений основного показателя микроциркуляции ПМ у больных с разной степенью систолической дисфункции при наличии значимых отклонений регуляторных характеристик по сравнению с группой контроля.

В доступной литературе отсутствуют данные сравнительной оценки параметров микроциркуляции у больных ХСН в зависимости от достижения ими первичной конечной точки. Также отсутствует информация о сравнительной оценке прогностической значимости микроциркуляторных расстройств у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции. Согласно полученным нами данным, у умерших в течение 36 ± 3 мес наблюдения больных, по сравнению с выжившими, имелись значимо более низкие уровни основного показателя

микроциркуляции (ПМ) и важных компонентов регуляторного спектра – эндотелиального (Аэ) и симпатического (Ан), что свидетельствует о более тяжелой эндотелиальной дисфункции и нарушении нейрогенной регуляции сосудистого тонуса в этой группе пациентов.

9.9. Полиорганная дисфункция как предиктор неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью

Хорошо известно, что пневмония у больных ХСН является одновременно следствием и дополнительным фактором декомпенсации ХСН [43], а также фактором неблагоприятного прогноза [217-219]. В нашем исследовании риски летального исхода при наличии кардиопульмонального синдрома у больных с ХСН увеличились в 2,4 раза [385], что совпадает с результатами зарубежных и отечественных исследований [219, 386, 387]. Так post hoc анализ клинических исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF показал, что ВП на фоне ХСН приводила к увеличению риска летального исхода в 3-4 раза [387, 388], а по результатам исследования «ОРАКУЛ-РФ» относительной риск смерти больных с ХСН и ВП увеличивался в 1,22 раза по сравнению с пациентами без пневмонии [217]. Обращает на себя внимание тот факт, что пневмония, перенесенная больными с ХСН, оказывает негативное влияние как на краткосрочный прогноз пациентов, увеличивая госпитальную летальность, так и на трехлетнюю выживаемость, что ранее было отмечено в исследовании Полякова Д.С. и соавт. (2016) [219].

Взаимное негативное влияние нарушений внутрисердечной гемодинамики и почечной дисфункции, приведшее к формированию концепции хронического кардиоренального синдрома, хорошо изучено [224-227], в то время как маркеру полиорганной дисфункции MELD-XI у больных с ХСН посвящено весьма ограниченное количество исследований [353-354, 359].

Наша работа доказала применимость шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с ХСН в качестве инструмента для оценки

долгосрочного прогноза в этой популяции [360]. Патофизиологической основой прогностической эффективности индекса MELD-XI следует рассматривать печеночно-почечную дисфункцию, развивающуюся вследствие снижения сердечного выброса и микроциркуляторных нарушений, что приводит к гипоперфузии печени и почек со снижением СКФ, а также к повышению давления в правых отделах сердца с усугублением явлений застоя в большом круге кровообращения [360, 367].

В нашем исследовании доказана связь между показателем MELD-XI и 3-летней смертностью у госпитализированных пациентов с ХСН. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования Z. Lin и соавт., за исключением более высоких значений индекса MELD-XI, принятых в качестве критерия выделения групп с высоким и низким индексом, (11,4 vs 9,4 балла), а также более высоких показателей общей смертности в нашей когорте – 39,6% против 24,3% [259], что, вероятно, связано с влиянием пандемии новой коронавирусной инфекции на показатели смертности у наших пациентов.

Высокая прогностическая значимость шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов, позволяет использовать ее в качестве инструмента оценки риска неблагоприятного отдаленного прогноза. В работе W. Szczurek и соавт. (2018) на основании сравнения предикторной значимости шкалы MELD-XI, шкалы мета-анализа Глобальной группы при хронической сердечной недостаточности (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure – MAGGIC) и Показателя выживаемости при сердечной недостаточности (Heart Failure Survival Score – HFSS) у амбулаторных пациентов, ожидающих трансплантации сердца, доказана большая прогностическая полезность шкалы MELD-XI (ROC AUC 0,812 (95% ДИ 0,769-0,856); чувствительность 91%, специфичность 63%) по сравнению с HFSS (ROC AUC 0,781 (95% ДИ 0,732-0,829) чувствительность 90%, специфичность 58% соответственно [329]. Прогностическая значимость нашей модели была несколько ниже, чем в работе W. Szczurek: ROC AUC 0,634; чувствительность 62,73%, специфичность 59,15%, что может быть связано с включением в польское исследование более тяжелого контингента больных,

являющихся кандидатами на трансплантацию сердца и, соответственно, отличающихся более тяжелыми стадиями ХСН с более выраженной полиорганной недостаточностью [329, 360].

Важным результатом работы явились доказательства неблагоприятного влияния динамики индекса MELD-XI на прогноз больных ХСН в виде увеличения шансов летального исхода в 1,157 раза при каждом последующем увеличении индекса на 1 балл [360]. Следует полагать, что патогенетическим механизмом увеличения индекса MELD-XI являются потенциально обратимые процессы застоя в печени и почках, а также их необратимые структурные изменения, обусловленные фиброзом. Так как ХСН представляет собой непрерывно прогрессирующее заболевание, характеризующееся ухудшением как показателей внутрисердечной гемодинамики и микроциркуляторных расстройств, то усугубление полиорганных нарушений может расцениваться как типичная тенденция.

Таким образом, можно предполагать, что оценка шкалы MELD-XI не только характеризует нарушение функции печени и почек, но также отражает статус резервной функции органов у пациентов с сердечной недостаточностью. Повышение показателя MELD-XI позволяет предположить, что пациенты с прогрессирующей ХСН имеют сниженные функциональные резервы печени и почек и не могут адаптироваться к длительному хроническому повреждению, что повышает вероятность возникновения неблагоприятных исходов [259, 275, 360].

9.10. Мультимаркерная прогностическая модель развития неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью

К настоящему времени разработан ряд шкал оценки риска неблагоприятного прогноза у пациентов со стабильно протекающей ХСН. Наиболее часто используемые шкалы — это шкала SHFM (Seattle heart failure model – Сиэтлская модель сердечной недостаточности), шкала риска MAGGIC-HF, шкала PREDICT-HF (PARADIGM Risk of Events and Death in the Contemporary Treatment) и

калькулятор риска VCN-Bio-HF (Барселонская био-сердечная недостаточность) [11, 168, 388]. Основным ограничением всех этих моделей является использование большого количества (до 20) переменных, что требует много времени на их расчеты, а также необходимость определения ряда биомаркеров, не относящихся к категории рутинных (высококчувствительный тропонин и sST2 для калькулятора VCN-Bio-HF) [168]. Недавнее исследование Р. Codina и соавт. (2021) сравнивает эти 4 шкалы риска и приходит к выводу, что ни одна из них не демонстрирует явного превосходства над другими, поэтому до настоящего времени продолжается поиск удобных и точных шкал оценки риска неблагоприятных исходов у больных ХСН [11].

В нашем исследовании на этапе разработки модели по результатам однофакторного регрессионного анализа был выделен ряд анамнестических и клинических факторов и биомаркеров, показавших свою предикторную значимость (Рисунок 56).

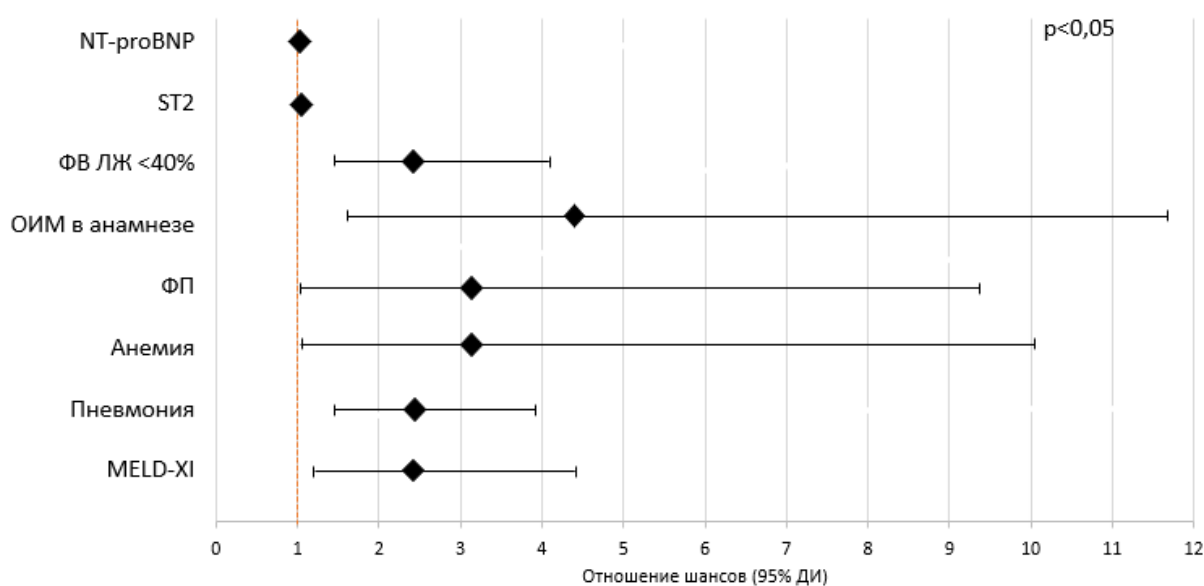


Рисунок 56 – Вклад предикторов в развитие неблагоприятного исхода у больных с ХСН (результаты однофакторного анализа)

В дальнейшем при проведении многофакторного анализа часть переменных была исключена из окончательной модели. Полученная в нашем исследовании модель ПИФА-N включала такие просто определяемые переменные, как наличие в

анамнезе ОИМ (OR 4,26, 95%ДИ 1,54-11,7, $p=0,005$), любой формы ФП (OR 3,13, 95%ДИ 1,05-9,2, $p=0,039$), наличие внебольничной пневмонии (OR 3,09, 95%ДИ 1,13-8,5, $p=0,028$) и анемии (OR 3,18, 95%ДИ 1,003-10,1, $p=0,049$) на момент включения в исследование и уровень NT-proBNP в пг/мл (OR 1,0005, 95%ДИ 1,0002-1,0008, $p=0,002$), определяемый в 1-2 сутки госпитализации.

AUC разработанной модели составил 0,845, что сравнимо с другими валидизированными калькуляторами, такими как Сиэттлская модель (SHFM) [388].

Структура полученной нами модели напоминала недавно опубликованный калькулятор, разработанный E. Barge-Caballero и соавт. (2021) [389] и включающий 5 пунктов (4 клинических фактора и 1 биомаркер): III-IV ФК по NYHA, признаки застоя, госпитализация в связи с декомпенсацией СН в предшествующем году, суточная доза фуросемида ≥ 40 мг или его эквивалента и NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл. Но, в отличие от нашей, модель E. Barge-Caballero и соавт. не учитывала этиологические факторы ХСН и коморбидные заболевания [389]. Наша модель в очередной раз подчеркнула негативную предикторную значимость ишемической природы ХСН, особенно перенесенного инфаркта миокарда. По данным Н.А. Кароли и соавт. (2018), наличие в анамнезе ОИМ повышало риск декомпенсации ХСН в 3,6 раза [378]. В нашей модели вклад перенесенного инфаркта был еще более весомым (OR 4,26, 95%ДИ 1,54-11,7, $p=0,005$).

Вызывает несомненный интерес тот факт, что негативное влияние некоторых ранее известных факторов неблагоприятного прогноза (например, ишемическая природа ХСН, наличие анемии), проявилось и в условиях проспективного наблюдения за пациентами в «эпоху COVID-19». С учетом большой доли несердечно-сосудистых смертей в структуре смертности пациентов с ХСН, установленные нами факторы риска могут рассматриваться как, в значительной степени, универсальные.

Показательно, что из достаточно большого спектра изученных биомаркеров лишь NT-proBNP продемонстрировал свою предикторную значимость. Это совпадает с выводами P. Codina и соавт. о том, что включение в любую из прогностических моделей значение концентрации NT-proBNP повышает ее

предсказательную способность [11]. Также важным является тот факт, что в нашей шкале ПИФА-N, как и в калькуляторах PREDICT-HF и BSN-Bio-HF, показатель NT-proBNP представляет собой непрерывную, а не дихотомическую переменную [385]. Благодаря наличию в формуле оценки прогноза величины NT-proBNP, которая может меняться на фоне проводимой терапии, в отличие от анамнестических данных о перенесенной ИМ или ФП в анамнезе, предложенная нами модель, не оценивает риски неблагоприятного исхода как некую константу.

Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка равном 0,403, предлагаемая нами многофакторная модель учитывает лишь 40,3% факторов, определяющих вероятность наступления летального исхода у пациентов с ХСН в течение 3 лет наблюдения. Более половины факторов остаются за рамками описанной модели и требуют дальнейшего изучения.

Предполагалось, что возможными переменными, способными увеличить предикторную значимость модели станут различные биохимические маркеры – sST2, галектин-3, гаптоглобин, гепсидин или копептин [318, 333, 334, 385, 390, 391].

Попытки исследовать прогностическую роль sST2 у разных категорий больных ведутся на протяжении нескольких лет. Так, в исследовании PRIDE более высокий уровень sST2 показал себя как значимый фактор неблагоприятного прогноза как у пациентов с ОДСН (ОР=9,3, $p=0,003$), так и у всех пациентов с одышкой независимо от ФВ ЛЖ (ОР=5,6, $p<0,001$) [14]. В крупном исследовании PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction), посвященном изучению влияния валсартана-сакубитрила на течение ХСНсФВ, было показано, что нарастание уровня sST2 через 16 недель после включения в исследование ассоциировалось со значимым увеличением частоты случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН [387]. Напротив, в J. Lurón и соавт. не было выявлено связи между высокой концентрацией sST2 и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацией по поводу СН у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ>40% [169].

В нашем исследовании у больных ХСН не только выявлена связь уровня NT-proBNP и sST2 со степенью систолической дисфункции, но также доказано наличие взаимосвязи более высоких значений sST2 и худших показателей долговременной выживаемости у больных [385]. Сходные результаты были полученные в шведском исследовании Е. Najjar и соавт. (2019), которые обнаружили, что у пациентов с ХСНсФВ уровни sST2 были ниже, чем при ХСНнФВ, но потенциально более тесно связаны с исходами, что по мнению авторов обусловлено степенью выраженности миокардиофиброза [390].

При оценке порогового уровня sST2, повышающего риск развития неблагоприятных исходов у больных ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ по результатам ROC-анализа нами установлено значение $>38,2$ нг/мл, что соотносится с результатами работы В.Н. Протасова и соавт., которые показали, что риск достижения конечных точек (включая смерть от ОДСН) при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации ХСН был статистически значимо выше при наличии у пациента концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл (RR 4,31; 95% ДИ 2,34-7,93; $p < 0,0001$) [123, 160].

Результаты исследования в популяции китайских пациентов, опубликованные Y. Song и соавт. в 2020 г., также выявили связь более высоких исходных уровней NT-proBNP и sST2 с повышенным риском смерти от всех причин и повторной госпитализации у пациентов с ХСН независимо от ФВ [391]. Вызывает интерес тот факт, что исходные концентрации sST2, в отличие от NT-proBNP, у пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ, достигших конечной точки, не имели значимых различий с таковыми у больных ХСНнФВ, что, вероятно, следует расценивать как отражение более интенсивных воспалительных процессов, обусловленных ХСН, и более выраженных процессов фиброза, что требует дальнейшего изучения [385].

Однако, включение sST2 в мультимаркерную модель не увеличивало ее прогностической ценности для всей когорты пациентов с ХСН, лишь у больных с ХСН и внебольничной пневмонией прогностическая ценность sST2 превышала таковую NT-proBNP.

В нашем исследовании также не было выявлено статистически значимых взаимосвязей концентраций гаптоглобина и галектина-3 с риском летального исхода. В то время как по данным N. Lopez-Andrès концентрация галектина-3 >30 нг/мл в 3 раза повышала риск наступления конечных точек: смерти и госпитализации по причине ХСН (OR 2,98%; 95% ДИ 1,65-7,1; p=0,001) [392]. Наше исследование, как и ряд других, в том числе исследование PARADIGM-HF не подтвердили самостоятельный прогностический потенциал галектина-3 [157, 168, 333, 334, 388], что позволяет сделать вывод, что вновь открытые биологически активные вещества, доказавшие свою роль в патогенезе ХСН на животных моделях и потенциально имеющие точки клинического приложения, не всегда доказывают свою диагностическую значимость и могут расцениваться как эпифеномены, сопровождающие течение основного заболевания.

Критический анализ большого количества исследований и результаты собственных наблюдений позволяют сделать выводы, о том, что господствующая в современной кардиологии концепция многофакторного («мультимаркерного») подхода к прогнозу, в том числе, летального исхода, не всегда осуществляется лишь на основании различных комбинаций новых лабораторных биомаркеров. В случае нашего исследования, мультимаркерный подход и разработанная многофакторная модель был реализован за счет комбинации простых и доступных клиничко-anamнестических переменных и «универсального» биомаркера ХСН – NT-proBNP. Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024622263 от 25.05.2024 [393].

9.11. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Кластерный анализ, наряду с многомаркерными моделями, может считаться актуальным трендом современной медицины. В контексте фенотипирования пациентов с ХСН, кластерный анализ может быть оправдан наличием большого количества факторов и переменных, совпадение которых у определенного круга

пациентов, возможно, окажет влияние на подходы к терапии, «ориентированной на фенотип», и ее определит ее эффективность [394].

Основными дискриминационными факторами, использованными нами в ходе неконтролируемой кластеризации, были коморбидные заболевания и состояния. Результаты кластерного анализа значительно зависят от входных данных, выбираемых различными исследователями, что и определяет большое количество различных кластеров и фенотипических групп, о которых сообщается в различных исследованиях [394-396].

Выделенные нами кластеры имели клинико-anamнестические особенности, которые позволили обозначить их как «ишемический», «кардиоренальный» и фенотип «тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией».

Подробное описание принципов кластерного анализа у больных ХСН по всему спектру ФВ и характеристики пациентов в кластерах, приведенные в систематических обзорах Meijjs С. (2023) и van de Veerdonk М.С. и соавт. (2023) сообщают, что большинство (149 из 165) фенотипов, описанных различными авторами в 34 исследованиях, можно отнести к одному из девяти наиболее распространенных фенотипов: 1) молодой с низким уровнем сопутствующих заболеваний; 2) метаболический; 3) кардиоренальный; 4) фибрилляция предсердий; 5) пожилая женщина с ФП; 6) гипертоническая коморбидность; 7) ишемический-мужской; 8) клапанная болезнь; 9) фенотип устройства [10, 396]. Важным практическим аспектом является тот факт, что фенотипы не ограничиваются конкретным уровнем ФВ ЛЖ, а выходят за его рамки. Таким образом, полученные в результате кластерного анализа группы имеют существенные отличия от общепринятых фенотипов ХСН, выделяемых на основании величины ФВ ЛЖ [43].

По данным метаанализов, кластер молодых людей с низкой коморбидностью описывался наиболее часто (90%) как у пациентов с ХСНсФВ, так и с ХСНнФВ. В нашем исследовании даже относительно молодые пациенты характеризовались высоким индексом коморбидности, в связи с чем выделение подобного кластера в нашей когорте было невозможно. Выделение фенотипов «клапанная болезнь» и

«фенотип устройства» не имело практической значимости в связи с малым количеством пациентов в каждом.

Выделение отдельного метаболического фенотипа теоретически могло быть возможно, так как СД 2 типа был среди факторов, на основании которых проводилась кластеризация, как и ожирение, однако в ходе неконтролируемой кластеризации пациенты с этими коморбидными заболеваниями были практически равномерно распределены в трех сформированных группах.

Пациенты более молодого возраста с преобладанием среди них мужчин с перенесенным ИМ сформировали ишемический кластер в нашей когорте пациентов. По данным О. Vedin и соавт. (2017), Т. Ahmad и соавт. (2014), ишемический фенотип не только характеризуется перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, но и чаще имеет признаки ХСНнФВ вследствие постинфарктного нарушения сократимости ЛЖ [397, 398]. У 38% пациентов в нашем ишемическом кластере была диагностирована ХСНнФВ (Рисунок 57).

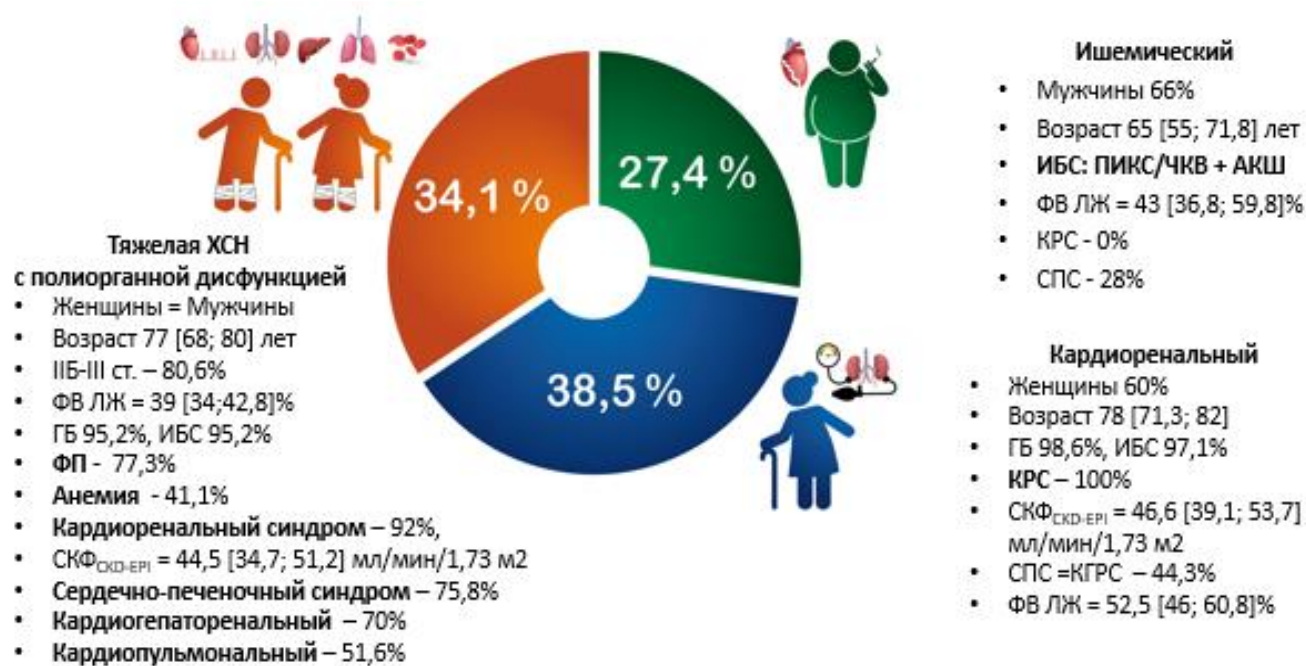


Рисунок 57 – Особенности фенотипических кластеров у пациентов с ХСН

В исследованиях Ahmad Т. и соавт. ишемический кластер был разделен на две подгруппы: один кластер пациентов старшего возраста с ХСНнФВ и большим

количеством сопутствующих заболеваний, а второй кластер состоял из более молодых пациентов с ХСНнФВ с небольшим количеством сопутствующих заболеваний [389]. С учетом медианы возраста 65 [55; 71,8] лет и высокого индекса коморбидности Charlson 9,65 [8,2; 11,2], представляется вероятным, что полученные нами данные сопоставимы с показателями кластера более старшего возраста по версии Ahmad T. и соавт. [399].

Пациенты кардиоренального фенотипа в нашем исследовании соответствовали «классическим» клиническим характеристикам, описываемым Meijjs C. (2023) и van de Veerdonk M.C. и соавт. [10, 14]. Это были пациенты, чаще женского пола (59,6%), со сниженной СКФ. У них редко отмечалось развитие ХСНнФВ (14%), что соотносится с данными метаанализов [10, 14], согласно которым кардиоренальный фенотип чаще диагностируется у пациентов ХСНсФВ, что позволяет предполагать развитие почечной дисфункции не как вторичной по отношению к ХСН, а рассматривать ее как поражение органа-мишени «почка» в рамках гипертонической болезни, которая имела у 98,6% пациентов, и СД 2 типа (32,9% пациентов).

Выделенный нами фенотип «тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией» включал в себя признаки нескольких фенотипов, описываемых ранее. Так у этих пациентов в анамнезе часто имелся ИМ, с высокой частотой встречались признаки различных коморбидных заболеваний и синдромов, в т.ч. кардиопульмонального, кардиоренального и кардиогепаторенального, ФП и анемии – тех факторов неблагоприятного прогноза, чья предикторная значимость была продемонстрирована ранее в модели ПИФА-N. Уровень NT-proBNP в данном кластере был значимо выше, чем в других – 1940 [748; 3095] пг/мл, ($p < 0,001$ при сравнении с кластером 1 – 970 [401; 2130] пг/мл и 2 – 612 [359; 1351] пг/мл). Межкластерных различий других биомаркеров воспаления, фиброза, нейрогуморальной регуляции выявлено не было. У 59% пациентов данного кластера ФВ ЛЖ составила $\leq 40\%$.

Наличие различных форм ФП было характерным для всех кластеров, что не позволяло считать данное нарушение ритма сердца «уникальным» для 3 кластера,

но все же у больных третьего кластера ФП встречалась существенно чаще. Метаанализы описывают три фенотипа, в которых ФП была одним из трех компонентов: кардиоренальный, ФП и фенотип пожилых женщин [10, 14]. Среди нашей когорты пациентов по результатам машинного обучения отдельный аритмический фенотип также не был выделен.

В нашем исследовании проведение кластерного анализа среди пациентов с ХСН с целью их фенотипирования имеет большое практическое значение, так как накопление данных по данной проблеме должно уменьшить имеющуюся в настоящее время неоднородность пациентов с ХСН, что позволит оптимизировать подходы к их терапии. По мнению специалистов, совместные усилия большого количества исследователей в ближайшие годы должны быть направлены на улучшение разработки и проверки кластеризации как модели машинного обучения [398]. Проверка существующих моделей потенциально может привести к созданию более точной, валидной и надежной модели фенотипирования, которую можно будет реализовать при разработке клинических исследований или в качестве инструмента принятия решений в повседневной клинической практике.

Важным результатом кластеризации является выделение фенотипов, не совпадающих с общепринятыми группами, отличающимися лишь величиной ФВ ЛЖ. Создание программ и регистров, позволяющих относить пациентов к тому или иному фенотипическому кластеру, должно оптимизировать оценку прогноза пациентов. Различия в прогнозе могут быть использованы для включения в будущие исследования с целью оптимизации клинических исследований и разработки лечебных алгоритмов для повседневной практики.

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о неоднородности лечения в разных кластерах, что требуется продолжения исследований по изучению данной проблемы. Динамическое наблюдение за пациентами в разных кластерах позволит ответить на нерешенный до настоящего времени вопрос о потенциальной возможности смены фенотипа или его трансформации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность является полиэтиологической и полиорганной патологией, при которой патологические изменения на различных уровнях сердечно-сосудистой системы сопровождаются развитием структурных и функциональных нарушений дыхательной системы, почек, печени и их сочетаниями, как патогенетически связанными с ХСН, так и обусловленными кардиальными и некардиальными коморбидными заболеваниями.

Развитие и прогрессирование дисфункции различных органов при ХСН не определяется изолированно систолической дисфункцией левого желудочков, а также ассоциировано с различными клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальными параметрами, такими как пол, стадия ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко, выраженность легочной гипертензии, нейрогуморальный дисбаланс, которые следует учитывать при стратификации персонального риска развития полиорганных нарушений у больных с ХСН.

В связи с доказанной прогностической важностью синдромов, являющихся внекардиальными проявлениями ХСН, в формулировку клинического диагноза ХСН, наряду с указанием ее стадии целесообразно детально выносить с клинические варианты кардиорганов синдромов (внебольничная пневмония, ассоциированная с ХСН; кардиоренальный, сердечно-печеночный или кардиогепаторенальный синдромы).

Типичным нарушением микрогемодинамики, наблюдаемым у всех больных с ХСН, независимо от степени миокардиальной дисфункции и полиорганных нарушений, является увеличение доли шунтового кровотока при снижении нутритивного компонента. Именно рарефикация микроциркуляторного русла может рассматриваться как универсальный механизм развития и прогрессирования органной дисфункции при любых значениях ФВ ЛЖ.

Полиорганная дисфункция при ХСН ассоциирована с увеличением тяжести клинической симптоматики и повышением смертности пациентов. Разработанная на основании наиболее значимых факторов индивидуального риска

неблагоприятного исхода модель ПИФА-N (Пневмония, Инфаркт, Фибрилляция предсердий, Анемия, NT-proBNP) является простым методом оценки индивидуального риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Наличие в данной модели таких потенциально модифицируемых переменных как внебольничная пневмония и анемия, позволяют предполагать, что профилактика и своевременное лечение указанных состояний должны оказать позитивное влияние на прогноз больных с ХСН.

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка выявлены различные проявления полиорганных нарушений. Наиболее часто наблюдалось наличие кардиоренального (68%), реже – сердечно-печеночного (43,3%) и кардиопульмонального (40,9%) синдромов, у 38,7% – кардиогепаторенального. В 15,2% случаев имелось сочетание трех кардиоорганных синдромов. Комбинированные формы межорганных взаимодействий чаще наблюдались у больных с умеренно сниженной фракцией выброса.
2. Установлено, что индекс MELD-XI может использоваться как простой индикатор печечно-почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса левого желудочка. Уровень MELD-XI > 11,4 баллов следует расценивать как диагностический критерий кардиогепаторенального синдрома и как дополнительный фактор риска неблагоприятного прогноза (OR: 2,3, 95% ДИ 1,134-4,126, $p < 0,015$), отражающий снижение почечно-печеночных резервов у больных с ХСН. Независимо от исходного уровня индекса, каждое последующее увеличение значения на 1 балл увеличивает шансы летального исхода в 1,157 раза (OR: 1,157, 95% ДИ 1,0616-1,261, $p < 0,01$).
3. Универсальным признаком микроциркуляторной дисфункции у больных ХСН является синдром «обкрадывания микроциркуляции», проявляющийся снижением нутритивного и увеличением шунтового компонентов микроциркуляции, без значимых изменений основного показателя микроциркуляции, а также нарушения регуляторных факторов в виде снижения вклада активных (Аэ, Ан, Ам) и увеличения вклада пассивных (Ас и Ад) механизмов.
4. Биомаркерами, доказавшими свою диагностическую и прогностическую значимость у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса левого желудочка, являются NT-proBNP и sST2.

Повышение уровня NT-proBNP >952 пг/мл с чувствительностью 62,9% и специфичностью 70,7% (ROC AUC =0,716, $p<0,001$) зарекомендовало себя как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с любой степенью систолической дисфункции и полиорганными нарушениями. Дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов у больных с хронической сердечной недостаточностью является концентрация sST2 $>38,2$ нг/мл с чувствительностью и специфичностью 75% (ROC AUC=0,729, $p<0,005$). Не доказана предикторная значимость галектина-3, гаптоглобина, копептина и гепсидина как в общей когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью, так и в группах, выделяемых на основании величины фракции выброса левого желудочка. Ни один из дополнительных биомаркеров не может рассматриваться как универсальный маркер полиорганной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью.

5. Внебольничная пневмония является мощным фактором неблагоприятного прогноза (OR 2,250, 95% ДИ 1,359-3,724, $p=0,002$), негативная предикторная роль которого сохраняется в течение 36 ± 3 мес. По данным многофакторного анализа дополнительными факторами риска неблагоприятного исхода у больных с кардиопульмональным синдромом являются возраст >75 лет (OR 1,031, 95% ДИ 1,004-1,058, $p=0,022$ и фракция выброса левого желудочка $<40\%$ (OR 2,781, 95% ДИ 1,635-4,728), $p=0,0001$).

6. На основании анализа 3-летней выживаемости разработан алгоритм машинного обучения, позволяющий с высокой точностью диагностировать пациентов с высоким и низким риском развития неблагоприятных исходов. В качестве основных факторов неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью следует рассматривать перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда (OR 4,26, 95% ДИ 1,54-11,7, $p=0,005$), наличие любой формы фибрилляции предсердий (OR 3,13, 95% ДИ 1,05-9,2, $p=0,039$), пневмонию, диагностированную на момент включения в исследование (OR 3,09, 95% ДИ 1,13-8,5, $p=0,028$), анемию (OR 3,18, 95% ДИ 1,003-10,1, $p=0,049$), концентрацию NT-proBNP (OR 1,0005, 95% ДИ 1,0002-1,0008, $p=0,002$). Модель ПИФА-N,

включающая данные переменные, с чувствительностью 77,1%, специфичностью 77,3% и диагностической эффективностью 77,3% (ROC AUC 0,845) позволяет учитывать 40,3% факторов, определяющих вероятность наступления летального исхода у больных ХСН в течение 3х лет.

7. При помощи алгоритма машинного обучения, разработанного с использованием иерархической кластеризации на основании имеющихся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных характеристик выделено 3 фенотипа пациентов с хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса левого желудочка: ишемический (27,4%), кардиоренальный (38,5%) и фенотип тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией (34,1%).

8. Пациенты, отнесенные к 3 кластеру, характеризовались значимо более высокой частотой перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, распространенностью различных коморбидных заболеваний и синдромов, в т.ч. кардиоренального и кардиогепаторенального, внебольничной пневмонии, фибрилляции предсердий и анемии, а также значимо более высокими концентрациями NT-proBNP и повышенной вероятностью неблагоприятных исходов (OR 2,985, 95% ДИ 1,345-6,625, $p=0,007$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формулировке диагноза больным с хронической сердечной недостаточностью следует указывать наличие признаков полиорганной дисфункции (кардиоренальный синдром, сердечно-печеночный синдром, кардиогепаторенальный синдром, анемия).

2. С целью своевременного выявления почечно-печеночной дисфункции в алгоритмы обследования и медико-экономические стандарты ведения всех больных с хронической сердечной недостаточностью, в том числе с коморбидными

заболеваниями, наряду с оценкой скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, ультразвуковым исследованием печени и почек, следует включать оценку показателя шкалы MELD-XI.

3. У больных с хронической сердечной недостаточностью при оценке прогноза и разработке мероприятий по его улучшению следует учитывать такие предикторы высокой летальности, как перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда, различные формы фибрилляции предсердий, наличие анемии и внебольничной пневмонии на момент госпитализации и уровень NT-proBNP.

4. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью в качестве дополнительного фактора оценки риска неблагоприятного прогноза рекомендуется определение уровня sST2. Рутинное определение других биомаркеров, как дополнительных методов диагностики полиорганных нарушений и оценки прогноза, не рекомендуется.

5. Предложенный алгоритм фенотипирования пациентов с хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса левого желудочка может быть использован для разработки персонализированных подходов к терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – area under ROC curve – площадь под кривой

BNP – мозговой натрийуретический пептид

CURB-65 – шкала оценки тяжести пневмонии

dНПВ – диаметр нижней полой вены

K_v -коэффициент вариации

MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) – модель конечных стадий заболеваний печени, исключая МНО

MCH - mean corpuscular hemoglobin – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV - mean corpuscular volume – средний объем эритроцита

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

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

OR – odds ratio – отношение шансов

RDW - red blood cell distribution width – ширина распределения эритроцитов

RR – risk ratio – отношение рисков/относительный риск

sST2 – растворимый рецептор интерлейкин-подобного белка

VExUS (Venous Excess UltraSound) – протокол ультразвуковой диагностики венозного застоя

σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии

АГ – артериальная гипертензия

Ад – амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Ам – амплитудный показатель миогенного частотного диапазона

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Ан – амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона

АРНИ – Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы

Ас – амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона
АСТ – Аспаргатаминотрансфераза
Аэ – амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона
БА – бронхиальная астма
БАБ – бета-адреноблокаторы
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ГГТП – Гамма-глутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЗСЛЖ – Задняя стенка ЛЖ в диастолу
иАПФ – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иНГКТ-2 – Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КГРС – кардиогепаторенальный синдром
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КМП – кардиомиопатия
КР – клинические рекомендации
КРС – кардиоренальный синдром
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛГ – легочная гипертензия
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

МКЦ – микроциркуляция

МКШ – маммаро-коронарное шунтирование

МНО – международное нормализованное отношение

Мнутр. – нутритивный компонент показателя микроциркуляции

Мшунт. – шунтовой компонент показателя микроциркуляции

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НРС – нарушения ритма сердца

НУП – натрийуретические пептиды / натрийуретический пептид

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое почечное повреждение

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

П.Е. – перфузионные единицы

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПМ – показатель микроциркуляции

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПТИ – протромбиновый индекс

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПС – сердечно-печеночный синдром

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Ст. – стадия

ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики

ТГ – триглицериды

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УО – ударный объем

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка ($\leq 40\%$)

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка ($> 50\%$)

ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (41-49%)

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. - Vol. 22.- №8. – P.1342-1356. - Текст : непосредственный.
2. Temporal trends in the burden of heart failure / D.Z.L. Chan, A.J. Kerr, R.N. Doughty // *Internal Medicine Journal*. – 2021. – Vol. 51. - №8. – P. 1212-1218. - Текст : непосредственный.
3. Roger, V.L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective / V.L. Roger // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128. - №10. – P.1421-1434. - Текст : непосредственный.
4. Gibson, T.C. / The prevalence of congestive heart failure in two rural communities // T.C. Gibson, K.L. White, L.M. Klainer // *Journal of Chronic Diseases*. – 1966. -№19. - P.141-152. - Текст : непосредственный.
5. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Попов, [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – Т. 18. - №3. – С. 41-47. - Текст : непосредственный.
6. Francis, G.S. Neurohumoral activation and progression of heart failure: hypothetical and clinical considerations / G.S. Francis // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. - 1998. - №32 Suppl 1. – P. S16-21. - Текст : непосредственный.
7. Review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling / L. Schirone, M. Forte, S. Palmerio, [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2017. - №2017. – P. 3920195. - Текст : непосредственный.
8. Nair, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction / N. Nair // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 21. – №4. – P. 531–540. - Текст : непосредственный.
9. Golla, M.S.G. Heart Failure and Ejection Fraction / M.S.G. Golla, S. Hajouli, D. Ludhwani // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. - 2024. - Режим

доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115> (Дата обращения: 10.06.2024).

10. Discovering distinct phenotypical clusters in heart failure across the ejection fraction spectrum: a systematic review / C. Meijjs, M.L. Handoko, G. Savarese, [et al.] // *Current Heart Failure Reports*. – 2023. – Vol. 20. - №5. – P. 333-349. - Текст : непосредственный.
11. Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores / P. Codina, J. Lupón, A. Borrellas, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2021. - Vol. 23. - №12. - P. 2035-2044. - Текст : непосредственный.
12. Конради, А.О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине / А.О. Конради // *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2022. Т. 2. - №3. – С. 6-16. - Текст : непосредственный.
13. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61. - №5.- С. 4-16. - Текст : непосредственный.
14. Measurement of the interleukin family member sST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department Study) / J.L. Jr. Januzzi, W.F. Peacock, A.S. Maisel, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2007. - Vol. 50. - №7. - P. 607-613. - Текст : непосредственный.
15. 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. – Vol. 391. – P. 572–580. - Текст : непосредственный.
16. Smith, W.M. Epidemiology of congestive heart failure / W.M. Smith // *The American Journal of Cardiology*. – 1985. – №55. - P.3A-8A. - Текст : непосредственный.
17. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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 // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. - P. 1789–1858. - Текст : непосредственный.

18. National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019 / P.M. Seferović, P. Vardas, E.A. Jankowska, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021/ - Vol. 23. - №6. – P. 906-914. - Текст : непосредственный.

19. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway, [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 467–492. - Текст : непосредственный.

20. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study / S. Störk, R. Handrock, J. Jacob, [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2017. Vol. 106. - P. 913–922. - Текст : непосредственный.

21. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.E. van Riet, A.W. Hoes, K.P. Wagenaar, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. - №18.- P. 242–252. - Текст : непосредственный.

22. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield, [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 175. – P. 996–1004. - Текст : непосредственный.

23. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, N.M. Albert, L.A. Allen, [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. - 2013. - №6. – P. 606–619. - Текст : непосредственный.

24. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН.

Кардиология / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, [и др.] - 2021. – Т. 61. - №4. - С. 4–14. - Текст : непосредственный.

25. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский Кардиологический Журнал. – 2016. - №8. – С. 7-13. - Текст : непосредственный.

26. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА– ХСН / И. В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2006. – Т. 7. - №1. – С. 4-7. - Текст : непосредственный.

27. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12. - №2. – С. 63-68. - Текст : непосредственный.

28. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden / A. Barasa, M. Schaufelberger, G. Lappas, [et al.] // European Heart Journal. – 2014. - №35. – P. 25–32. - Текст : непосредственный.

29. Lam, CS. Heart failure in Southeast Asia: facts and numbers / C.S. Lam// ESC Heart Failure. – 2015. - №2. – P. 46–49. - Текст : непосредственный.

30. Александрова, Е. Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и тендерные аспекты / Е. Б. Александрова // Кардиология. – 2013. – №7. – С.40-44. - Текст : непосредственный.

31. The annual global economic burden of heart failure / C. Cook, G. Cole, P. Asaria, [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 171. - №3. – P. 368-376. - Текст : непосредственный.

32. The economic burden of heart failure in Denmark from 1998 to 2016 / J.S. Bundgaard, U.M. Mogensen, S. Christensen, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21. - №12. – P. 1526-1531. - Текст : непосредственный.

33. 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. – Vol. 13. - №12. – P. e0208731. - Текст : непосредственный.
34. 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. – Т. 26. - №6. – С. 82-89. - Текст : непосредственный.
35. A comparison of HFrEF vs HFpEF's clinical workload and cost in the first year following hospitalization and enrollment in a disease management program / T.M. Murphy, D.F. Waterhouse, S. James, [et al.] // International Journal of Cardiology. - 2017. – Vol. 232. – P. 330–335. - Текст : непосредственный.
36. Healthcare resource utilisation and costs associated with a heart failure diagnosis: a retrospective, population-based cohort study in Sweden / K. Boman, K. Lindmark, J. Ståhlhammar, [et al.] // British Medical Journal Open. - 2021. -Vol. 11. - №10. – P. e053806. - Текст : непосредственный.
37. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people / S. Koudstaal, M. Pujades-Rodriguez, S. Denaxas, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19. - №9. P. 1119-1127. - Текст : непосредственный.
38. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries / S. Yusuf, S. Rangarajan, K. Teo K, [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371. – P. 818–827. - Текст : непосредственный.
39. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, [et al.]; ESC Scientific Document Group // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. - №36. – P. 3599-3726. - Текст : непосредственный.
40. Savarese, G. Global Public Health Burden of Heart Failure / G. Savarese, L.H. Lund // Cardiac Failure Review. – 2017. – Vol. 3. - №1. - P.7-11. - Текст : непосредственный.

41. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, [et al.]; ESC Scientific Document Group // European Heart Journal. - 2016.- Vol. 37. - №27. – P. 2129-2200. - Текст : непосредственный.
42. Cardiotoxic Effect of Modern Anthracycline Dosing on Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Arms From Randomized Controlled Trials / P. Jeyaprasath, S. Sangha, K. Ellenberger, [et al.] Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10. - №6. – P. e018802. - Текст : непосредственный.
43. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - №11. - С.311-374. - Текст : непосредственный.
44. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности и Российское кардиологическое общество. 2016. - Режим доступа: https://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendacii_hronich_nedost_2016_OSSN.pdf (Дата обращения: 10.06.2024).
45. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58. - №6S. – С. 8-158. - Текст : непосредственный.
46. Душина, А. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. / А. Г. Душина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис // Российский кардиологический журнал. 2019. – Т. 24. - №2. – С. 7–11. - Текст : непосредственный.
47. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С.Н. Терещенко, И. В. Жиров // Терапевтический архив. 2017. - №9. – С. 4-9. - Текст : непосредственный.

48. Hsu, J.J. Heart failure with mid-range (Borderline) ejection fraction: clinical implications and future directions / J.J. Hsu, B. Ziaeeian, G.C. Fonarow // *JACC: Heart Failure*. – 2017. - №5. – P. 763–771. - Текст : непосредственный.
49. Structural and functional phenotyping of the failing heart: is the left ventricular ejection fraction obsolete? / M.R. Bristow, D.P. Kao, K.K. Breathett, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. - 2017. - №5. – P. 772–781. - Текст : непосредственный.
50. Lepine, C. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque [Physiopathology of cardiac insufficiency] / C. Lepine // *L'Union Médicale du Canada*. – 1953. – Vol. 82. - №9. – P. 1024-34. - Текст : непосредственный.
51. Heyer, H.E. The backward failure theory of congestive heart disease / H.E. Heyer, T.R. Harrison // *Modern concepts of cardiovascular disease*. – 1947 – Vol. 6. - №11. – P. 1-4. - Текст : непосредственный.
52. Василенко, В.Х. Большая медицинская энциклопедия. Изд. 2-е. / под ред. А.Н. Бакулева. // М.: Советская энциклопедия – 1960. - Т. 14. – С. 543–604. - Текст : непосредственный.
53. Schlesinger, P. Conceitos modernos sobre insuficiência cardíaca; fisiopatologia e tratamento [Modern concepts upon cardiac failure; pathophysiology and treatment] / P. Schlesinger, A.B. Benchimol, M.R. Cotrim // *Med Cir Farm*. – 1949. – Vol. 13. - №153. – P. 49-77. Portuguese. - Текст : непосредственный.
54. Parmley, W.W. Pathophysiology of congestive heart failure / W.W. Parmley // *The American Journal of Cardiology*. – 1985. – Vol. 56. - №2. – P. 7A-11A. - Текст : непосредственный.
55. Goldberger, A.L. The patient with worsening congestive heart failure / A.L. Goldberger // *A pathophysiological approach. Practitioner*. – 1982. – Vol. 226. - №1365. – P. 428-431. - Текст : непосредственный.
56. Spann, J.F. Vasodilators in congestive heart failure / J.F. Spann // *Clinical Therapeutics*. – 1982. – Vol. 4. - №5. – P. 345-357. - Текст : непосредственный.
57. Chatterjee, K. Dobutamine in heart failure / K. Chatterjee, R. Bendersky, W.W. Parmley // *European Heart Journal*. – 1982. – Vol. 3. - Suppl D. – P. 107-114. - Текст : непосредственный.

58. Ольбинская, Л.И., Хроническая сердечная недостаточность. Монография / Ольбинская, Л.И., Сизова Ж.М. - М.: «Реафарм», 2001. - 344 с. ISBN 5-85126-005-X. - Текст : непосредственный.
59. The neurohumoral axis in congestive heart failure / G.S. Francis, S.R. Goldsmith, T.B. Levine, [et al.] // *Annals of Internal Medicine* – 1984. – Vol. 101. - №3. – P. 370-377. - Текст : непосредственный.
60. Скворцов, А. А. / Система натрийуретических пептидов. Патофизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности / А. А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. – 2003. – Т. 43, №8. – С. 83-93. - Текст : непосредственный.
61. Application of NT-pro-BNP and BNP in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure / Y. Seino, A. Ogawa, T. Yamashita, [et al.] // *European Journal of Heart Journal*. – 2004. – Vol. 6. – P. 295-300. - Текст : непосредственный.
62. Califf, R.M. Biomarker definitions and their applications / R.M. Califf // *Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 243. - №3. – P. 213–221. - Текст : непосредственный.
63. Braunwald, E. Biomarkers in Heart Failure / E. Braunwald // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358. - №20. – P. 2148–2159. - Текст : непосредственный.
64. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. / Kramer F, Sabbah HN, Januzzi JJ, [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2017. – Vol. 22. №3. – P. 263–277. - Текст : непосредственный.
65. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials / Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 8. - №5. – P. 347–358. - Текст : непосредственный.
66. Ольбинская, Л.И. Нарушения в системе цитокинов у больных ХСН и возможности их коррекции с помощью β -адреноблокаторов / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, С.Б. Игнатенко // *Сердечная недостаточность*. – 2006. – Т. 7, №3 (37). – С. 116-120. - Текст : непосредственный.

67. Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / J. Butler, I.S. Anand, M.A. Kuskowski [et al.] // *Congestive Heart Failure*. – 2010. – Vol. 16.- №5. – P. 191-195. - Текст : непосредственный.
68. LIFE Investigators. Sacubitril/Valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the LIFE Trial / D.L. Mann, S.J. Greene, M.M. Givertz, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 8. - №10. – P. 789-799. - Текст : непосредственный.
69. Braunwald, E. Heart failure / E. Braunwald // *JACC: Heart Failure* – 2013. – Vol. 1. - №1. – P. 1-20. - Текст : непосредственный.
70. Braunwald, E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure/ Braunwald E. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. - №10. – P. 1029-1041. - Текст : непосредственный.
71. McMurray, J.J. Heart failure / J.J. McMurray, M.A. Pfeffer // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. - №9474. – P. 1877-1889. - Текст : непосредственный.
72. Hartupée, J. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction // J. Hartupée, D.L. Mann // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. - Vol. 14. - №1. – P. 30-38. - Текст : непосредственный.
73. Pacher, R. Pathogenesis of heart failure / R. Pacher // *Seminars in Nephrology*. – 2001. – Vol. 21. - №3. – P. 273-277. - Текст : непосредственный.
74. Neuro-hormonal mechanisms in heart insufficiency: from physiopathology to treatment / M. Cerqueira-Gomes, J. Polónia, F. Brandão [et al.] // *The Portuguese Journal of Cardiology*. – 1989. – Vol. 8. - №2. – P. 129-148. - Текст : непосредственный.
75. Angermann, C.E. Natriuretische Peptide – neuediagnostische Marker bei Herzerkrankungen [Natriuretic peptides--new diagnostic markers in heart disease]. / C.E. Angermann, G. Ertl // *Herz*. – 2004. – Vol. 29. - №6. P. 609-617. German. - Текст : непосредственный.
76. Tank, A.W. Peripheral and central effects of circulating catecholamines / A.W. Tank, D. Lee Wong // *Comprehensive Physiology*. – 2015. – Vol. 5. - №1. – P. 1-15. - Текст : непосредственный.

77. Lympelopoulos, A. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy / A. Lympelopoulos, G. Rengo, W.J. Koch // *Circulation Research*. – 2013. – Vol. 113. - №6. – P. 739-753. - Текст : непосредственный.
78. Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure / M.A. Wasilewski, V.D. Myers, F.A. Recchia, [et al.] // *Cell Signaling Technology*. – 2016. – Vol. 28. - №3. – P. 224-233. - Текст : непосредственный.
79. Biomarkers of volume overload and edema in heart failure with reduced ejection fraction / R.M. Chiorescu, R.D. Lazar, S.B. Buksa, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. - №9. – P. 910100. - Текст : непосредственный.
80. Cardiac natriuretic peptides / J.P. Goetze, B.G. Bruneau, H.R. Ramos [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. - Vol. 17. - №11. - P:698-717. - Текст : непосредственный.
81. Natriuretic peptides as the basis of peptide drug discovery for cardiovascular diseases. / Y. Lerner, W. Hanout, S.F. Ben-Uliel, [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 20. - №32. – P. 2904-2921. - Текст : непосредственный.
82. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacology & Therapeutics*. - 2021. - №227. – P. 107863. - Текст : непосредственный.
83. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *American Heart Journal*. – 1991. – Vol. 121 - №4. - Pt. 1. – P. 1244–1263. - Текст : непосредственный.
84. STAAB-Consortium. Characteristics and course of heart failure stages a-b and determinants of progression – design and rationale of the STAAB cohort study / M. Wagner, T. Tiffe, C. Morbach, [at all.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. - 2017. – Vol. 24. - №5. – P. 468-479. - Текст : непосредственный.
85. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко // *Терапевтический архив* - 2016. – Т. 88. - №9. – С. 106-110. - Текст : непосредственный.

86. Терещенко, С.Н. Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т.5. - №3. – С. 82-88. - Текст : непосредственный.
87. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomized controlled trials / M. Vaduganathan, B.L. Claggett, P.S. Jhund, [at all.] // Lancet. – 2020. – Vol.396. - №10244. – P.121-128. - Текст : непосредственный.
88. Hotamisligil, G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders / G.S. Hotamisligil // Nature. – 2017. – Vol. 542. - №7640. – P. 177-185. - Текст : непосредственный.
89. Hotamisligil, G.S. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease / G.S. Hotamisligil // Immunity. – 2017. - Vol. 47. - №3. – P. 406-420. - Текст : непосредственный.
90. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review / S.P. Murphy, R. Kakkar, C.P. McCarthy, [at all.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75. - №11. – P. 1324-1340. - Текст : непосредственный.
91. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction / T. Mesquita, Y.N. Lin, A. Ibrahim // Aging Cell. – 2021. - Vol.20. - №9. – P. e13453. - Текст : непосредственный.
92. What Is the Role of the Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure? / E.C.Castillo, E. Vázquez-Garza, D. Yee-Trejo, [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2020. – Vol. 22. - №11. – P.139. - Текст : непосредственный.
93. Frangogiannis, NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure / N.G. Frangogiannis // Circulation Research. – 2019. - Vol. 125. - №1. – P. 117-146. - Текст : непосредственный.
94. Stanciu, A.E. Cytokines in heart failure / A.E. Stanciu // Advances in Clinical Chemistry. – 2019. – №93. – P. 63-113. - Текст : непосредственный.

95. Grossman, W. Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart / W. Grossman, W.H. Barry // *Federation Proceedings*. – 1980. – Vol. 39. - №2. – P. 148-155. - Текст : непосредственный.
96. Functional importance of myocardial relaxation in patients with congestive heart failure / E.J. Eichhorn, B. Hatfield, L. Marcoux.// *Journal of Cardiac Failure*. – 1994. – Vol. 1. - №1. – P. 45-56. - Текст : непосредственный.
97. Janssen, P.M.L. Myocardial relaxation in human heart failure: Why sarcomere kinetics should be center-stage / P.M.L. Janssen // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. - 2019. - №661. – P.145-148. - Текст : непосредственный.
98. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio, [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 25. - №1. – P. 21-30. - Текст : непосредственный.
99. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association / I. Ikonomidis, V. Aboyans, J. Blacher, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. - Vol. 21. - №4. – P. 402-424. - Текст : непосредственный.
100. Chronotropic incompetence in chronic heart failure / A. Zweerink, A.C.J. van der Lingen, M.L. Handoko [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2018. - Vol. 11. - №8. – P. e004969. - Текст : непосредственный.
101. Schiattarella, G.G. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction / G.G. Schiattarella, D. Rodolico, J.A. Hill // *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117. - №2. – P. 423-434. - Текст : непосредственный.
102. 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. - Vol. 128. - №10. – P. 1451-1467. - Текст : непосредственный.
103. Erlebacher, J.A. Ventricular remodeling in myocardial infarction – the rat and the human / J.A. Erlebacher // *The American Journal of Cardiology*. – 1985. – Vol.56. - №13. – P. 910. - Текст : непосредственный.

104. Braunwald, E. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management / E. Braunwald, M.A. Pfeffer // *The American Journal of Cardiology*. – 1991. – Vol. 68. - №14. – P. 1D-6D. - Текст : непосредственный.
105. Cohn, J.N. Post-MI remodeling / J.N. Cohn // *Clinical Cardiology*. – 1993. – Vol.16. - №5. – Suppl. 2. – Pt. II. – P. 21-24. - Текст : непосредственный.
106. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2000. - Vol. 35. - №3. – P. 569-582. - Текст : непосредственный.
107. Segers, V.F.M. Autocrine signaling in cardiac remodeling: a rich source of therapeutic targets / V.F.M. Segers, G.W. De Keulenaer // *Journal of the American Heart Association*. -2021. – Vol. 10. - №3. – P. e019169. - Текст : непосредственный.
108. Left ventricular remodeling leads to heart failure in mice with cardiac-specific overexpression of VEGF-B₁₆₇: echocardiography and magnetic resonance imaging study / L. Lottonen-Raikaslehto, R. Rissanen, E. Gurzeler, [et al.] // *Physiological Reports*. - 2017. – Vol. 5. - №6. – P. e13096. - Текст : непосредственный.
109. GRKs and Epac1 interaction in cardiac remodeling and heart failure / M. Laudette, K. Formoso, F. Lezoualch // *Cells*. - 2021. - Vol. 10. - №1. – P. 154. - Текст : непосредственный.
110. Bertero, E. Metabolic remodeling in heart failure / E. Bertero, C. Maack // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. - Vol. 15. - №8. – P. 457-470. - Текст : непосредственный.
111. Response of large and small vessels to alpha and beta adrenoceptor stimulation in heart failure: effect of angiotensin converting enzyme inhibition / P. Mulder, P. Compagnon, B. Devaux, [et al.] // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 1997. – Vol. 11. - №3. – P. 221-230. - Текст : непосредственный.
112. Progressive myocardial dysfunction associated with increased vascular resistance / J.A. Franciosa, R. Heckel, C. Limas, J.N. Cohn // *American Journal of Physiology*. – 1980. – Vol. 239. - №4. – P. H477-H482. - Текст : непосредственный.

113. Cardiac remodeling and vascular changes: Same music with a new instrument / S. Masi, M. Chiriaco, A. Viridis // *International Journal of Cardiology*. – 2019. - №280. – P. 160-161. - Текст : непосредственный.
114. Nakamura, M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms / M. Nakamura // *Journal of Cardiac Failure*. – 1999. – Vol. 5. - №2. – P. 127-138. - Текст : непосредственный.
115. Bauersachs, J. Endothelial dysfunction in heart failure / J. Bauersachs, J.D. Widder // *Pharmacological Reports*. – 2008. - Vol. 60. - №1. – P. 119-126. - Текст : непосредственный.
116. Aronson, J.K. Biomarkers – a general review / J.K. Aronson, R.E. Ferner // *Current Protocols in Pharmacology*. – 2017. - Vol. 76. - №9. – P. 1-17. - Текст : непосредственный.
117. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. -2001. - Vol. 69. - №3. – P. 89-95. - Текст : непосредственный.
118. Carrigan P. Impact of Biomarkers on Personalized Medicine / Carrigan P., Krahn T. // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2016. - №232. – P. 285-311. - Текст : непосредственный.
119. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro // *Heart Failure Reviews*. - 2022. - Vol. 27. - №2. - P. 625-643. - Текст : непосредственный.
120. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 / К.В. Копьева, Е.В. Гракова, А.Т. Тепляков // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2018. – №1. – С. 94-101. - Текст : непосредственный.
121. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, L.J. Higgins, [et al.] // *Circulation*. – 2008. - №117. – С. 1936–1944. - Текст : непосредственный.

122. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study / T.D. Trippel, M. Mende, H.D. Düngen, [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8. - №2. – P. 829-841. - Текст : непосредственный.
123. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / А.А. Скворцов, В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов, [и др.] // *Кардиология*. 2017. - №9. – С. 20-33. - Текст : непосредственный.
124. Prognostic and diagnostic value of elevated serum concentration of procalcitonin in patients with suspected heart failure. A review and meta-analysis / L. Aissou, E. Sorbets, E. Lallmahomed, [et al.] // *Biomarkers*. - 2018. - Vol. -23. - №5. - P. 407-413. - Текст : непосредственный.
125. Baranowska, B. Copeptin – a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases / B. Baranowska, J. Kochanowski // *Neuro Endocrinol Letters*. - 2019. - Vol. 40. - №5. - P. 207-214. - Текст : непосредственный.
126. Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHiFT study) / Klimczak-Tomaniak D, de Bakker M, Bouwens E, [et al.] // *Scientific Reports*. - 2022. - Vol. 12. - №1. - P. 2795. - Текст : непосредственный.
127. Berezin, A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers / A.E. Berezin // *Journal of Circulating Biomarkers*. - 2016. - №5. – P. 6-16. - Текст : непосредственный.
128. Jamieson, J.D. Specific granules in atrial muscle cells / Jamieson J.D., Palade G.E.// *Journal of Cell Biology*. - 1964. - Vol. 23. - №1. - P. 151–172. - Текст : непосредственный.
129. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from *Life Sci*. 28:89-94, 1981. / A.J. de Bold, H.B. Borenstein, A.T. Veress, H. Sonnenberg // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001. - Vol. 12. - №2. - P. 403–409. - Текст : непосредственный.

130. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human / J. Burnett, P. Kao, D. Hu, [et al.] // *Science*. - 1986. - №231. - P. 1145-1147. - Текст : непосредственный.
131. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV dysfunction / A. Lerman, R. Gibbons, R. Rodeheffer, [et al.] // *Lancet*. - 1993. - №341. – P. 1105-1109. - Текст : непосредственный.
132. Richards, M. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring / M. Richards, R.W. Troughton // *European Journal of Heart Failure*. - 2004. - Vol. 6. - №3. - P. 351-354. - Текст : непосредственный.
133. O'Donoghue, M. Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? / M. O'Donoghue, E. Braunwald // *Nature Reviews Cardiology*. - 2010. - Vol. 7. - №1. - P. 13-20. - Текст : непосредственный.
134. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP / L. Leto, M. Testa, M. Feola // *Minerva Cardiology and Angiology*. - 2016. - Vol. 64. - №2. - P. 157-164. - Текст : непосредственный.
135. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials / N.E. Ibrahim, J.C. Burnett, J. Butler, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. - 2020. - Vol. 8. - №5. - P. 347–358. - Текст : непосредственный.
136. Natriuretic peptide – directed medical therapy: a systematic review / A.P. Govender, R.N. Rodseth, B.M. Biccard // *Perioperative Medicine*. - 2020. - №9. – P. 5. - Текст : непосредственный.
137. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide) Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial. Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions? / S. Stienen, K.C.S. Salah, A.H. Moons, [et al.] // *Circulation*. - 2018. - Vol. 137. - №16. - P. 1671-1683. - Текст : непосредственный.
138. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease / X. Han, S. Zhang, Z. Chen, [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. - 2020. - №510. – P. 298-310. - Текст : непосредственный.

139. Kula, A. Applications of cardiac biomarkers in chronic kidney disease / Kula A, Bansal N. // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. - 2022. - Vol. 31. - №6. - P. 534-540. - Текст : непосредственный.
140. Burke, M.A. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions / M.A. Burke, W.G. Cotts // *Heart Failure Reviews*. - 2007. - Vol. -12. - №1. - P. 23-36. - Текст : непосредственный.
141. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) A systematic review and meta-analysis / Zhu Z, Wang M, Lin W, [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. - 2021. - Vol. 9. - №4. - P. 1071-1100. - Текст : непосредственный.
142. Драпкина О.М. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // *Сердечная недостаточность*. - 2013. – Т.14. - №6. - С. 341-346. - Текст : непосредственный.
143. Obesity and inflammation: the effects of weight loss / L.K. Forsythe, J.M. Wallace, M.B. Livingstone // *Nutrition Research Reviews*. - 2008. - Vol. 21. - №2. - P. 117-133. - Текст : непосредственный.
144. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure / S. Savarimuthu, P. Goel, A. Harky // *Heart Failure Reviews*. - 2022. - Vol. 27. - №6. - P. 2155-2164. - Текст : непосредственный.
145. 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. – Т. 58. - №10S. – С. 33–43. - Текст : непосредственный.
146. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю., [и др.] // *Сердечная недостаточность*. - 2009. - Т. 10. - №3. - С. 137-139. - Текст : непосредственный.

147. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца / К.Ф. Макконен, С.Б. Суязова, О.А. Осипова // *Фундаментальные исследования*. - 2012. - Vol. -7. - №1. - P. 123-127. - Текст : непосредственный.
148. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial / M.M. Redfield, H.H. Chen, B.A. Borlaug, [et al.] // *The Journal Of The American Medical Association*. - 2013. - №309. – P. 1268-1277. - Текст : непосредственный.
149. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial / M. Pfisterer, P. Buser, H. Rickli, [et al.] // *The Journal Of The American Medical Association*. - 2009. - №301. – P. 383-392. - Текст : непосредственный.
150. The burden of non-cardiac comorbidities and association with clinical outcomes in an acute heart failure trial – insights from ASCEND-HF / Bhatt AS, Ambrosy AP, Dunning A, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2020. - Vol. 22. - №6. - P. 1022-1031. - Текст : непосредственный.
151. Interleukin-6 and outcomes in acute heart failure: An ASCEND-HF Substudy / A.L. Perez, J.L. Grodin, T. Chaikijurajai, [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. - 2021. - Vol. 27. - №6. - P. 670-676. - Текст : непосредственный.
152. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / J. Tromp, M.A. Khan, I.T. Klip, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2017. - Vol. 6. - №4. - P. e003989. - Текст : непосредственный.
153. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / J. Tromp, B.D. Westenbrink, W. Ouwerkerk, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2018. - Vol. 72. - №10. - P. 1081-1090. - Текст : непосредственный.

154. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2000. - №4. – С. 135-138. - Текст : непосредственный.
155. Van Linthout, S. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? / S. Van Linthout, C. Tschöpe // Current Heart Failure Reports. - 2017. - Vol. 14. - №4. - P. 251-265. - Текст : непосредственный.
156. The Role of the inflammasome in heart failure / J. Wu, E. Dong, Y. Zhang, H. Xiao // Frontiers in Physiology. - 2021. - №12. – P. 709703. - Текст : непосредственный.
157. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца / Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. // Российский кардиологический журнал. - 2020. – Т. 25. - №10. - С. 232-239. - Текст : непосредственный.
158. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure. A scientific statement from the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand, [et al.] // Circulation. - 2017. – №135. – P. e1054–e1091. - Текст : непосредственный.
159. High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: A multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure / A. Aimò, J.L.Jr. Januzzi, G. Vergaro et al. // International Journal of Cardiology. - 2019. - №277. – P. 166-172. - Текст : непосредственный.
160. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / В.Н. Протасов, О. Ю. Нарусов, А.А. Скворцов, [и др.] // Кардиология. - 2019. – Т. 59. - №1S. - С 53–64. - Текст : непосредственный.
161. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels / A. Tello-Montoliu, F. Marín, V. Roldán, [et al.] // Journal of Internal Medicine. - 2007. - Vol. 262. - №6. - P. 651-658. - Текст : непосредственный.

162. Multimarker approach to risk stratification among patients with advanced chronic heart failure / Yin WH, Chen JW, Feng AN, [et al.] // *Clinical Cardiology*. - 2007. - Vol. 30. - №8. - P. 397-402. - Текст : непосредственный.
163. Evaluation of a multimarker panel in chronic heart failure: a 10-year follow-up / S. Bauer, C. Strack, E. Ücer, [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. - 2021. - Vol. 15. - №18. - P. 1709-1719. - Текст : непосредственный.
164. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / J.A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2020. - Vol. 75. - №11. - P. 1281-1295. - Текст : непосредственный.
165. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров / А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман, Р. Р. Ахметвалеев, [и др.] // *Кардиология*. - 2020. – Т. 60. - №3. - С. 14–20. - Текст : непосредственный.
166. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure / В. Ку, В. French, W.C. Levy, [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. - 2012. - Vol. 5. - №2. - P. 183–190. - Текст : непосредственный.
167. ST2 Pathogenetic Profile in Ambulatory Heart Failure Patients / A. Bayes-Genis, J.L. Januzzi, H.K. Gaggin, [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. - 2015. - Vol. 21. - №4. - P. 355–561. - Текст : непосредственный.
168. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator) / J. Lupón, M. de Antonio, J.Vila, [et al.] // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9. - №1. - P. e85466. - Текст : непосредственный.
169. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score / J. Lupón, H.K. Gaggin, M. de Antonio, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2015. - №184. – P. 337-343. - Текст : непосредственный.
170. Yalta, K. Soluble ST2 biomarker and reverse remodelling in patients with systolic heart failure / K. Yalta, C. Zorkun // *Indian Heart Journal*. - 2018. - Vol. 70. - №1. - P. 196. - Текст : непосредственный.

171. Felker, G.M. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: Results from the HF-ACTION study / G.M. Felker, M. Fiuzat, L.K. Shaw // *Circulation: Heart Failure*. – 2012. - №5. – P. 72–78. - Текст : непосредственный.
172. The diagnostic and therapeutic value of multimarker analysis in heart failure. An approach to biomarker-targeted therapy / A. Topf, M. Mirna, B. Ohnewein, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. - 2020. - №7. – P. e579567. - Текст : непосредственный.
173. Berezin, A.E. Biomarkers in heart failure: from research to clinical practice / A.E. Berezin, A.A. Berezin // *Annals of Laboratory Medicine*. - 2023. - Vol. 43. - №3. - P. 225-236. - Текст : непосредственный.
174. Editorial: Epigenetics in heart failure developing: the orchestra of etiology and comorbidities / A.E. Berezin, I. Mozos, D. Petrovič // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. - 2022. - №9. – P. e869613. - Текст : непосредственный.
175. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox / K.R. Nilsson, B.D. Duscha, P.M. Hranitzky, [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. - 2008. - №4. – P. 92-100. - Текст : непосредственный.
176. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, В.В. Калюжин, Е.В. Калюжина, [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. - Vol. 16. - №1. - P. 162–178. - Текст : непосредственный.
177. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становление хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца / В.Г. Флоря, М.И. Попович, С.И. Костин, [и др.] // *Кардиология*. - 1998. - №38. – С. 14-19. - Текст : непосредственный.
178. Литвицкий, П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П.Ф. Литвицкий // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. - 2020. - Т.19. - №1. - P. 82-92. - Текст : непосредственный.
179. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная

недостаточность) которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская, А.А. Щендрыгина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2012. – Т.5. - №2. - Р. 49-56. - Текст : непосредственный.

180. Клинкова, А.С. Резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии хронической сердечной недостаточности / А.С. Клинкова, О.В. Каменская // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №8. - С. 42-47. - Текст : непосредственный.

181. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis / Houben A.J., Beljaars J.H., L. Hofstra et al. // Microcirculation. - 2003. - Vol. 10. - №6. – Р. 471—478. - Текст : непосредственный.

182. Обрезан, А.Г. Теория «Периферического сердца» профессора М. В. Яновского: классические и современные представления / А.Г. Обрезан, Т.Н. Шункевич // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2008. - №3. – С. 14-23. - Текст : непосредственный.

183. Микроциркуляция в кардиологии. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В., [и др.]. // М.: Визарт. - 2004. - 135 с. - Текст : непосредственный.

184. 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. - Vol. 20. - №13. - Р. 3198. - Текст : непосредственный.

185. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L.A. Holowatz, C.S. Thompson-Torgerson, W.L. Kenney // Journal of Applied Physiology. - 2008. - №10. – Р. 370—372. - Текст : непосредственный.

186. Heart failure in primary care: prevalence related to age and comorbidity / L. Bosch, P. Assmann, W.J.C. de Grauw, [et al.] // Primary Health Care Research & Development. - 2019. - №20. – Р. e79. - Текст : непосредственный.

187. Feinsein, A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A.R. Feinsein // Journal of Chronic Diseases. - 1970. - Vol. 23. - №7. - Р. 455-468. - Текст : непосредственный.

188. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters / C. Harrison, M. Fortin, M. van den Akker, [et al.] // *Journal of multimorbidity and comorbidity*. - 2021. - Vol. 11. – P. e2633556521993993. - Текст : непосредственный.
189. Causes and consequences of comorbidity: a review / Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. - 2001. - Vol. 54. - №7. - P. 661-674. - Текст : непосредственный.
190. Role of comorbidities in heart failure prognosis. Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation / S. Paolillo, A.B. Scardovi, J. Campodonico // *European Journal of Preventive Cardiology*. - 2020. - Vol. 27. - №2. - Suppl. - P. 27-34. - Текст : непосредственный.
191. Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy / M. Drozd, S.D. Relton, A.M.N. Walker, [et al.] // *Heart*. - 2021. - Vol. 107. - №17. - P. 1417-1421. - Текст : непосредственный.
192. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / V.M. van Deursen, R. Urso, C. Laroche, [et al.] // *European Journal of Heart Failure* - 2014. - №16. – P. 103–111. - Текст : непосредственный.
193. Cancer risk in the heart failure population: epidemiology, mechanisms, and clinical implications / A. Cuomo, F. Pirozzi, U. Attanasio, [et al.] // *Current Oncology Reports*. – 2020 - Vol. 23. - №1. - P. 7. - Текст : непосредственный.
194. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review / R.N. Horodinschi, O.G. Bratu, G.N. Dediu, [et al.] // *Acta Cardiologica*. - 2020 - Vol. 75. - №2. - P. 97-104. - Текст : непосредственный.
195. Costanzo, M.R. The cardiorenal syndrome in heart failure / Costanzo MR. // *Heart Fail Clin*. - 2020. - Vol. 16. - №1. - P. 81-97. - Текст : непосредственный.
196. Rein cardiaque: historical notes on cardiorenal syndrome / S. Zununi Vahed, M. Ardalan, C. Ronco // *Cardiorenal Medicine*. - 2019. - Vol. 9. - №6. - P. 337-340. - Текст : непосредственный.
197. Mallory, F.B. Chronic Passive Congestion of the Liver / F.B. Mallory // *The Journal of Medical Research*. - 1911. - Vol. 24. - №2. - P. 455-462. - Текст : непосредственный.

198. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study / C.S. Lam, V.L. Roger, R.J. Rodeheffer, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2009. - Vol. 53. - №13. - P. 1119-1126. - Текст : непосредственный.
199. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Авдеев, О.Л. Барбараш, А.Е. Баутин, и соавт. // *Российский кардиологический журнал*. - 2021. - Vol. 26. - №12. - P. 200-267. - Текст : непосредственный.
200. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research / M.M. Hoeper, C.S.P. Lam, J.L. Vachiery, [et al.] // *European Heart Journal*. - 2017. - Vol. 38. - №38. - P. 2869-2873. - Текст : непосредственный.
201. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure / W.L. Miller, D.E. Grill, B.A. Borlaug // *JACC: Heart Failure*. - 2013. - Vol. 1. - №4. - P. 290-299. - Текст : непосредственный.
202. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018 / S. Rosenkranz, I.M. Lang, R. Blindt, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2018. - №272S. – P. 53–62. - Текст : непосредственный.
203. Di Salvo, T.G. Pulmonary hypertension and right ventricular failure in left ventricular systolic dysfunction / Di Salvo TG.// *Current Opinion in Cardiology*. - 2012. - Vol. 27. - №3. - P. 262-272. - Текст : непосредственный.
204. Biomarker value in the diagnosis of community-acquired pneumonia with concomitant chronic heart failure / S. Rachina, A. Bobylev, P. Lazarev, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. - 2021. - Vol. 10. - №19. - P. 4570. - Текст : непосредственный.
205. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure / J. Adler, F. Gerhardt, M. Wissmüller, [et al.] // *Current Opinion in Cardiology*. - 2020. - Vol. 35. - №6. - P. 610-619. - Текст : непосредственный.

206. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension / Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, [et al.] // *European Heart Journal*. - 2016. - Vol. 37. - №12. - P. 942-954. - Текст : непосредственный.
207. Orfanos, S.E. Pulmonary Hypertension: current diagnosis, approach and treatment at the dawn of the new European Guidelines / S.E. Orfanos, G. Giannakoulas // *Journal of Clinical Medicine*. - 2022. - Vol. 11. - №19. - P. 5804. - Текст : непосредственный.
208. Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии / М.Р. Исламова, П.В. Лазарев, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава // *Кардиология*. 2018. – Т. 58. - №5. - P. 82–90. - Текст : непосредственный.
209. An overview of circulating pulmonary arterial hypertension biomarkers / J. Santos-Gomes, I. Gandra, R. Adão, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. - 2022. - Vol. 9. – P. e924873. - Текст : непосредственный.
210. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap / S.J. Shah, D.W. Kitzman, B.A. Borlaug, [et al.] // *Circulation*. - 2016. - Vol. 134. - №1. - P. 73-90. - Текст : непосредственный.
211. Механизмы снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Обрезан, Д.Н. Перуцкий, А.А. Зарудский // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. - 2017. – Т. 4 . - №12. - С. 314-325. - Текст : непосредственный.
212. Obesity and pulmonary hypertension / K. Ayinapudi, T. Singh, A. Motwani, [et al.] // *Current Hypertension Reports*. - 2018. - Vol. -20. - №12. - P. 99. - Текст : непосредственный.
213. Spanish Sleep Network. Risk factors associated with pulmonary hypertension in obesity hypoventilation syndrome / J.F. Masa, I.D. Benítez, S. Javaheri, [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. - 2022. - Vol. 18. - №4. - P. 983-992. - Текст : непосредственный.
214. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть II: Роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры / А.Г. Овчинников, А.В.

- Потехина, Н.М. Ибрагимова, [и др.] // Кардиология. - 2019. – Т. 59. - №8S. - С. 4-14. - Текст : непосредственный.
215. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure / J.W. Jahng, E. Song, G. Sweeney // *Experimental & Molecular Medicine*. - 2016. - №48. – P. e217. - Текст : непосредственный.
216. Effects of age and comorbidities on serum levels of inflammatory markers in community-acquired pneumonia / D. Viasus, A.F. Simonetti, A.F. Estupiñan-Bohórquez, J. Carratalà // *European Journal of Clinical Investigation*. - 2021. - Vol. 51. - №6. - P. e13480. - Текст : непосредственный.
217. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов, [и др.] // Кардиология. - 2015. – Т. 55. - №5. - С. 12-21. - Текст : непосредственный.
218. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up / D.T. Eurich, T.J. Marrie, J.K. Minhas-Sandhu, S.R. Majumdar // *British Medical Journal*. - 2017. - №. 356. – P. j413. - Текст : непосредственный.
219. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова, [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2016. - №. 9. – С. 17-22. - Текст : непосредственный.
220. The relationship between body mass index and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in community-acquired pneumonia / J.S. Lee, S.H. Ko, J. Lee, K.Y. Jeong // *European Journal of Clinical Nutrition*. - 2021. - Vol. -75. - №7. - P. 1088-1098. - Текст : непосредственный.
221. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения / А.Г. Чучалин, Г.П. Арутюнов, А.И. Синопальников, [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность*. - 2016. – Т.17. - №3. - С. 212–228. - Текст : непосредственный.

222. Metlay, J.P. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia / J.P. Metlay, M.J. Fine // *Annals of Internal Medicine*. - 2003. - Vol. -138. - №2. - P. 109-118. - Текст : непосредственный.
223. The Impact of pre-existing heart failure on pneumonia prognosis: population-based cohort study / R. Thomsen, N. Kasatpibal, A. Riis, [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. - 2008. - Vol. 23. - №9. - P. 1407- 1413. - Текст : непосредственный.
224. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Medicine*. - 2008. - Vol. 34. - №5. - P. 957-962. - Текст : непосредственный.
225. Rossignol, P. A step forward toward a new treatment paradigm in the cardiorenal continuum / Rossignol P. // *JACC: Heart Failure*. - 2021. - Vol. 9. - №11. - P. 821-823. - Текст : непосредственный.
226. Cardiorenal Syndrome / Z. Ricci, S. Romagnoli, C. Ronco // *Critical Care Clinics*. - 2021. - Vol. 37. - №2. - P. 335-347. - Текст : непосредственный.
227. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A.A. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2008. - Vol. 52. - №19. - P. 1527-1539. - Текст : непосредственный.
228. Cardiorenal Syndrome: a literature review / Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, [et al.] // *The Cureus Journal of Medical Science*. - 2023. - Vol. -15. - №7. - P. e41252. - Текст : непосредственный.
229. Резник, Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология. Обзор литературы. / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // *Архивъ внутренней медицины*. - 2019. - Т. 9. - №1. - С. 5-22. - Текст : непосредственный.
230. Cruz, D.N. Heart-Kidney Internationaleraction: epidemiology of cardiorenal syndromes / D.N. Cruz, S.M. Bagshaw // *International Journal of Nephrology*. - 2010. - №2011. – P. e351291. - Текст : непосредственный.

231. Renin angiotensin system and cytokines in chronic kidney disease: clinical and experimental evidence / S.A.A. da Silva, R.T.R. Prestes, A.O. Lauer, [et al.] // *Protein & Peptide Letters*. - 2017. - Vol. 24. - №9. - P. 799-808. - Текст : непосредственный.
232. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2009. - Vol. 53. - №7. - P. 589-596. - Текст : непосредственный.
233. Медведева, Е.А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е.А. Медведева, Н.В. Шиляева / *Российский кардиологический журнал*. - 2017. - Т. 141. - №1. - С. 136-141. - Текст : непосредственный.
234. Renal compression in heart failure: the renal tamponade hypothesis / E.M. Boorsma, J.M. Ter Maaten, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen // *JACC: Heart Failure*. - 2022. - Vol. 10. - №3. - P. 175-183. - Текст : непосредственный.
235. Argaiž, E.R. VExUS Nexus: bedside assessment of venous congestion / Argaiž E.R. // *Advances in Chronic Kidney Disease*. - 2021. - Vol. 28. - №3. - P. 252-261. - Текст : непосредственный.
236. Heart failure and cardiorenal syndrome: a narrative review on pathophysiology, diagnostic and therapeutic regimens-from a cardiologist's view / A.C. Mitsas, M. Elzawawi, S. Mavrogeni, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. - 2022. - Vol. 11. - №23. - P. 7041. - Текст : непосредственный.
237. KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality / P.A. McCullough, S. Li, C.T. Jurkowitz, [et al.] // *American Heart Journal*. - 2008. - Vol. 156. - №2. - P. 277-283. - Текст : непосредственный.
238. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton, [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2006. - Vol. 17. - №7. - P. 2034-2047. - Текст : непосредственный.
239. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance / G. Poelzl, M. Ess, C. Mussner-Seeber, [et al.] // *European*

Journal of Clinical Investigation. - 2012. - Vol. 42. - №2. - P. 153-163. - Текст : непосредственный.

240. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM Program) / L.A. Allen, G.M. Felker, S. Pocock, [et al.]. // European Journal of Heart Failure. - 2009. - Vol.11. - №2. - P. 170-177. - Текст : непосредственный.

241. Poelzl, G. Cardiohepatic syndrome / G. Poelzl, J. Auer // Current Heart Failure Reports. - 2015. – Vol. 12. - №1. – P.68–78. - Текст : непосредственный.

242. Кобалава, Ж.Д. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, А.Е. Соловьева // Кардиология. - 2016.- №12. - С.63-71. - Текст : непосредственный.

243. Increased liver stiffness values in patients with heart failure / F. Alegre, J.I. Herrero, M. Iñarrairaegui, [et al.] // Acta Gastro-Enterologica Belgica. - 2013. - Vol. 76. - №2. - P. 246-250. - Текст : непосредственный.

244. Association of hypoalbuminemia with clinical outcomes in patients admitted with acute heart failure / S. Karki, R. Gajjar, G. Bittar-Carlini, [et al.] // Current Problems in Cardiology. - 2023. - Vol. 48. - №11. - P. 101916. - Текст : непосредственный.

245. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF / M.D. Samsky, A. Dunning, A.D. DeVore, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18. - №4. – P. 424-432. - Текст : непосредственный.

246. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in 133 patients with hypoxic hepatitis / B. Jager, A. Drolz, B. Michl, [et al.] // Hepatology. – 2012.– №56. – P. 2297-2304. - Текст : непосредственный.

247. Shinagawa, H. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure / H. Shinagawa, T.

- Inomata, T. Koitabashi, [et al.] // *Circulation Journal*. – 2008. – Vol.72. - №3. – P.364-369. - Текст : непосредственный.
248. Boursier, J. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease / J. Boursier, J. Vergniol, A. Guillet, [et al.] // *Journal of hepatology*. - 2016. - №3. - P. 570-578. - Текст : непосредственный.
249. Шептулина, А.Ф. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров / А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26. - №3. - С.52-63. - Текст : непосредственный.
250. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P.S. Kamath, R.H. Wiesner, M. Malinchoc, [et al.] // *Hepatology*. - 2001. - Vol. 33. - №2. - P. 464-470. - Текст : непосредственный.
251. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting / M. Schepke, F. Roth, R. Fimmers, [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. - 2003. - Vol. 98. - №5. - P. 1167-1174. - Текст : непосредственный.
252. Value of MELD and MELD-based indices in surgical risk evaluation of cirrhotic patients: retrospective analysis of 190 cases / B.P. Costa, F.C. Sousa, M. Serôdio, C. Carvalho // *World Journal of Surgery*. - 2009. - Vol. 33. - №8. - P. 1711-1719. - Текст : непосредственный.
253. Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure / J. Biegus, R. Zymliński, M. Sokolski, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2016. - Vol. 18. - №12. - P. 1518-1521. - Текст : непосредственный.
254. Implication of modified MELD scores for postdischarge prognosis in hospitalized patients with heart failure / M. Gotou, A. Suzuki, T. Shiga, [et al.] // *Heart Vessels*. - 2023. - Vol. 38. - №4. - P. 535-542. - Текст : непосредственный.
255. The association between the MELD-XI score and heart failure in patients with acute myocardial infarction after coronary artery stenting-a retrospective study / D. Chen,

- M. Lu, Z. Fu, [et al.] // Journal of Thoracic Disease. - 2023. - Vol. 15. - №5. - P. 2721-2728. - Текст : непосредственный.
256. Prognostic value of the MELD-XI score in patients undergoing cardiac resynchronization therapy / Y. Saito, T. Nakai, Y. Ikeya, [et al.] // ESC Heart Failure. - 2022. - Vol. 9. - №2. - P. 1080-1089. - Текст : непосредственный.
257. Child-Turcotte-Pugh versus MELD-XI identify distinct high-risk populations for heart transplantation following ventricular assist device placement / E.A. Leven, A.T. Kurdi, U.Govindarajulu, [et al.] // Clinical Transplantation. - 2022. - Vol. 36. - №5. - P. e14617. - Текст : непосредственный.
258. MELD-XI score is associated with short-term adverse events in patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Wang, Y. Wang, M. Luo, [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. - 2021. - Vol. 8. – P. 650191. - Текст : непосредственный.
259. The MELD-XI score predicts 3-year mortality in patients with chronic heart failure / Z. Lin, X. Liu, L. Xiao, [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. - 2022. - №9. – P. 985503. - Текст : непосредственный.
260. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов / С.К. Столбова, Н.А. Драгомирецкая, Ю.Г. Беляев, В.И. Подзолков // Кардиология. - 2020. - Т. 60. - №5. - С. 90–99. - Текст : непосредственный.
261. Резник, Е.В. Особенности поражения органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью : специальность 14.01.04 «Терапия», 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Резник Елена Владимировна «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». – Москва, 2016. – 48 с.
262. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности» : официальный сайт. - Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8967-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya->

rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1554n-ob-utverzhdanii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-serdechnoy-nedostatochnosti (дата обращения 12.12.2020).

263. A fifth amendment for the Declaration of Helsinki // *Lancet*. 2000. - Vol. 356. - №9236. - P. 1123. - Текст : непосредственный.

264. Macrae, D.J. The Council for International Organizations and Medical Sciences. – (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials / D.J. Macrae // *Proceedings of the American Thoracic Society*. - 2007. - Vol. 4. - №2. - P. 176-178, discussion 178-179. - Текст : непосредственный.

265. Switula, D. Principles of good clinical practice (GCP) in clinical research / Switula D. // *Science and Engineering Ethics*. - 2000. - №1. – P. 71-77. - Текст : непосредственный.

266. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Consensus Conference / A.S. Levey, K.U. Eckardt, N.M. Dorman, [et al.] // *Kidney International*. - 2020. - Vol. 97. - №6. - P. 1117-1129. - Текст : непосредственный.

267. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto, [et al.] // *Kidney International*. - 2005. - Vol. 67. - №6. - P. 2089-2100. - Текст : непосредственный.

268. eGFR Calculator. - Режим доступа: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (дата обращения 10.01.2019).

269. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – С. 585-595. - ISBN 978-5-9704-8147-9. - Текст : непосредственный.

270. Use and interpretation of hemoglobin concentrations for assessing anemia status in individuals and populations: results from a WHO technical meeting / M.N. Garcia-Casal, S.R. Pasricha, A.J. Sharma, J.P. Peña-Rosas // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2019. – Vol. 1450. - №1. – P. 5-14. - Текст : непосредственный.

271. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. - 2021. - Т. 25. - №5. - С. 10-82. - Текст : непосредственный.
272. Yamada, T. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of endstage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure / T. Yamada, T. Morita, Y. Furukawa, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71. – Suppl. 11. – P. A844. - Текст : непосредственный.
273. Corrigendum: MELD-XI score is associated with short-term adverse events in patients with heart failure with preserved ejection / S. Wang, Y. Wang, M. Luo, [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. - 2021. - №8. – P. 717166. - Текст : непосредственный.
274. Cardio-renal and cardio-hepatic interactions predict cardiovascular events in elderly patients with heart failure / T. Okano, H. Motoki, M. Minamisawa, [et al.] // PLoS One. - 2020. - Vol. -15. - №10. - P. e0241003. - Текст : непосредственный.
275. Rasouli, M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach / Rasouli M. // Clinical Biochemistry. - 2016. – Vol. – 49. - №12. – P. 936-941. - Текст : непосредственный.
276. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М.Н. Алехин, С.Ю. Бартош-Зеленая, Н.Ф. Берестень, [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2021. - №2. – С. 63-79. - Текст : непосредственный.
277. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. - 2015. - Vol. 28. - №1. - P. 1-39.e14. - Текст : непосредственный.
278. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system / W. Beaubien-Souligny, P. Rola, K.

Haycock, [et al.] // The Ultrasound Journal. - 2020. - Vol. 12. - №1. - P. 16. - Текст : непосредственный.

279. Borgos, J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues Laser Doppler / J. Borgos. — London: Los-Angeles: Nicosia. Med-Orion Publishing Company/ - 1994. – P. 3-16. - Текст : непосредственный.

280. Roustit, M. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods / M. Roustit, J.L. Cracowski // Microcirculation. - 2012. - Vol. 19. - №1. - P. 47-64. - Текст : непосредственный.

281. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии / А.И. Королев, А.А. Федорович, А.Ю. Горшков, О.М. Драпкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2020. – Т.19. - №2. - С. 4-10. - Текст : непосредственный.

282. Васильев, А.П. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2020. – Т. 19. - №4. - С. 44-52. - Текст : непосредственный.

283. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность / А.И. Крупаткин, В.И. Сидоров // Руководство для врачей. Изд. 2-е. - М.: ЛЕНАНД, 2016. - 496 с. – ISBN 978-5-97-103329-5. - Текст : непосредственный.

284. Васильев, А.П. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. – Т.14. - №1. - С. 41-45. - Текст : непосредственный.

285. Федорович, А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2010. - Т 1. - №33. - С. 49-60. - Текст : непосредственный.

286. Bollinger, A. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? *Progress in applied microcirculation* / A. Bollinger [et al] // Basel Karger. — 1993. — Vol. 20. — P. 52–58. - Текст : непосредственный.
287. The origin of vasomotion and stochastic resonance in vasomotion / S. Liu, L. Zhao, Y. Liu // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. - 2022. - №10. – P. 819716. - Текст : непосредственный.
288. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: novel approaches / H. Humeau, W. Steenbergen, H. Nilsson, T. Stromberg // *Medical & Biological Engineering & Computing*. - 2007. - №45. – P. 421-435. - Текст : непосредственный.
289. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике обострений хронического панкреатита / Брискин Б.С., Эктов П.В., Клименко Ю.Ф. // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2007. - №2. – С. 79—84. - Текст : непосредственный.
290. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть II. // Б.Н. Давыдов, Д.А. Доменюк, С.В. Дмитриенко // *Пародонтология*. - 2019. – Т. 24. - №2. – С. 108-119. - Текст : непосредственный.
291. Патофизиология сердечно-сосудистой системы / под ред. Л. С. Лилли (пер. с англ. По ред. Д.М. Аронова) 4-е изд., испр. и перераб. // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2023. – 353-398 с. ISBN: 978-5-00101-327-3. - Текст : непосредственный.
292. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев // М.: Медицина. - 1984. — 432 с. - Текст : непосредственный.
293. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста / К.В. Омеляненко, А.Ю. Горшков, А.А. Федорович, [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2021. - Т. 20. - №8. - С. 48-55. - Текст : непосредственный.
294. Микроциркуляция у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возрастов / Г.Г. Ефремушкин, Е.А. Денисова, С.А. Шацкевич, А.А. Молчанова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2009. – Т. 8. - №2. - С. 20-27. - Текст : непосредственный.

295. Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, Ю.Г. Беляев, И.С. Русинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. – Т. 20. - №7. - С. 49-57. - Текст : непосредственный.
296. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, Ю.Г. Беляев [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2021. – Т.17. - №5. - С. 674-682. - Текст : непосредственный.
297. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с. - Текст : непосредственный.
298. Statistical Primer: heterogeneity, random- or fixed-effects model analyses? / F. Barili, A. Parolari, P.A. Kappetein // Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery. - 2018. - Vol. 27. - №3. - P. 317-321. - Текст : непосредственный.
299. Баврина, А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных/ А.П. Баврина // Медицинский альманах. - 2021. – Т.1. - №66. - С. 64-73. - Текст : непосредственный.
300. Ahmad, A. Survey of state-of-the-art mixed data clustering algorithms / A. Ahmad, S.S. Khan // IEEE Access. - 2019. - №7. – P. 31883–31902. - Текст : непосредственный.
301. Ильин, В.П. Корреляционный анализ количественных данных в медико-биологических исследованиях/ В.П. Ильин // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 4. - №92. - С. 125–130. - Текст : непосредственный.
302. Баврина, А. П. Современные правила применения корреляционного анализа/ А. П. Баврина, И.Б. Борисов // Медицинский альманах. - 2021. - Т. 3. - №68. - С. 70-79. - Текст : непосредственный.

303. Reduced left ventricular compacta thickness: a novel echocardiographic criterion for non-compaction cardiomyopathy / C. Gebhard, B.E. Stähli, M. Greutmann, [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2012. - №25. – P. 1050–1057. - Текст : непосредственный.
304. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. - 1987. - Vol. 40. - №5. - P. 373-383. - Текст : непосредственный.
305. Comorbidity Index is correlated with all-cause readmission within six months in patients with heart failure: a retrospective cohort study in China / S. Sheng, F.Q. Xu, Y.H. Zhang, [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. - 2023. - Vol. 23. - №1. - P. 111. - Текст : непосредственный.
306. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста / А.И. Королев, А.А. Федорович, А.Ю. Горшков, и соавт. // *Профилактическая медицина*. - 2021. – Т. 24. - №7. - С. 60-69. - Текст : непосредственный.
307. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet, [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2019. - Vol. 32. - №1. - P. 1-64. - Текст : непосредственный.
308. American Society of Echocardiography's nomenclature and standards committee (task force on chamber quantification). American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux, [et al.]. // *European Journal of Echocardiography*. - 2006. - Vol. 7. - №2. - P. 79-108. - Текст : непосредственный.
309. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years / C. Gohlken, N. Suthahar, W.C. Meijers, R.A. de Boer // *Heart Failure Clinics*. – 2018. – Vol. 14. – №1. – P. 75–92. - Текст : непосредственный.

310. Нарыжный, С.Н. Гаптоглобин как биомаркер / С.Н. Нарыжный, О.К. Легина // Биомедицинская Химия. - 2021. – Т.67. - №2. - С. 105-118. - Текст : непосредственный.
311. sST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / E. Vianello, E. Dozio, L. Tacchini [et al.] // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2019. – Vol. 116 – №11. – P. 1–8. - Текст : непосредственный.
312. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, А.В. Казадаева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18. – №2. – С. 153–159. - Текст : непосредственный.
313. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3 / Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2022. – Т. 27. - №4. – С. 73-78. - Текст : непосредственный.
314. Wang, C.Y. Npcidin regulation in the anemia of inflammation / C.Y. Wang, J.L. Babitt // Current Opinion in Hematology. - 2016. - Vol. 23. - №3. - P. 189–197. - Текст : непосредственный.
315. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике / Е.В. Резник, Н.А. Ушакова, Н.С. Ершов, [и др.] // Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. - 2023. – Т. 7. - №1. - С. 13-21. - Текст : непосредственный.
316. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association; HFA., European Society of Cardiology; ESC / W.C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa, [et al.] // European Journal of Heart Failure. - 2021. - Vol. 23. - №10. - P. 1610-1632. - Текст : непосредственный.
317. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC /

- A. Bayes-Genis, K.F. Docherty, M.C. Petrie, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2023. - Vol. 25. - №11. - P. 1891-1898. - Текст : непосредственный.
318. Прогностическая роль биомаркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е.К. Курлянская, А.Г. Мрочек, Т.Л. Денисевич [и др.]. // *Кардиология*. - 2020. – Т. 60. - №1. - С. 16–22. - Текст : непосредственный.
319. Don-Wauchope, A.C. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure / A.C. Don-Wauchope, R.S. McKelvie // *Clinical Biochemistry*. - 2015. - Vol. 48. - №4-5. - P. 236-246. - Текст : непосредственный.
320. Plasma NT-proBNP mirrors the deleterious cardiovascular and renal continuum in hypertension / P.Y. Courand, B. Harbaoui, C. Bècle, [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. - 2017. - Vol. 24. - №5. - P. 452-459. - Текст : непосредственный.
321. sST2 and Galectin-3 genotyping in patients with persistent atrial fibrillation / R. Saez-Maleta, A. Merino-Merino, S. Gundin-Menendez, [et al.] // *Molecular Biology Reports*. - 2021. - Vol. 48. - №2. - P. 1601-1606. - Текст : непосредственный.
322. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, С. К. Столбова, А.В. Толмачева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2020. - №3. – С. 42-48. - Текст : непосредственный.
323. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, С. К. Столбова, И. С. Русинов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – №4. – С. 71-77. - Текст : непосредственный.
324. Impact of haptoglobin serum level on blood biochemical parameters in patients with chronic heart failure (CHF) / V. Podzolgov, N. Dragomiretskaya, I. Beliaev, A. Kazadaeva // *European Journal of Heart Failure*. - 2020 - Volume 22 - Issue S1. - Текст : непосредственный.

325. Lund, L.H. Complex relationships between co-morbidity, outcomes, and treatment effect in heart failure / L.H. Lund // *European Journal of Heart Failure*. - 2018. - Vol. -20. - №3. - P. 511-513. - Текст : непосредственный.
326. Клиническое значение некардиальной коморбидности у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, И.Л. Маркина [и др.] // *Терапия*. - 2020. - №3. – С. 63-68. - Текст : непосредственный.
327. Jarrah, A. The duality of chemokines in heart failure / A. Jarrah, S. Tarzami // *Expert Review of Clinical Immunology*. - 2015. - Vol. 11. - №4. - P. 523-536. - Текст : непосредственный.
328. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production / W. Du, A. Piek, E.M. Schouten, [et al.] // *Theranostics*. - 2018. - №8. – P. 4155–4169. - Текст : непосредственный.
329. Prognostic value of selected risk scales in patients with end-stage heart failure. / W. Szczurek, B. Szyguła-Jurkiewicz, M.W. Zakliczyński, [et al.] // *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. - 2018. - Vol. 76. - №9. - P. 1320-1326. - Текст : непосредственный.
330. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load / J. Bartunek, L. Delrue, F. Van Durme, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2008. - Vol. 52. - №25. - P. 2166-74. - Текст : непосредственный.
331. Rabkin, S.W. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review / S.W. Rabkin, J.K.K. Tang // *Heart Failure Reviews*. - 2021. - Vol. 26. - №4. - P. 799-812. - Текст : непосредственный.
332. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week / A. Aimo, J.L. Januzzi Jr., A. Bayes-Genis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – №17. – P. 2193–2203. - Текст : непосредственный.

333. Galectin-3 and sST2 as prognosticators for heart failure requiring extracorporeal life support: Jack n' Jill / J. Bi, V. Garg, A.R. Yates // *Biomolecules*. - 2021. - Vol. 11. - №2. - P. 166. - Текст : непосредственный.
334. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure / D. Binas, H. Daniel, A. Richter, [et al.] // *Open Heart*. - 2018. - Vol. -5. - №1. - P. e000750. - Текст : непосредственный.
335. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD / M.L. Alam, R. Katz, K.A. Bellovich, [et al.] // *Kidney International Reports*. - 2018. - Vol. 4. - №1. - P. 103-111. - Текст : непосредственный.
336. Effects of liraglutide vs. lifestyle changes on soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) and galectin-3 in obese subjects with prediabetes or type 2 diabetes after comparable weight loss / P. Simeone, R. Tripaldi, A. Michelsen, [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. - 2022. - Vol. 21. - №1. - P. 36. - Текст : непосредственный.
337. N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide, sST2, and Galectin-3 Levels in Breast Cancer Survivors / S.R. Patel, J. Herrmann, R.A. Vierkant, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. - 2021. - Vol. 10. - №15. - P. 3313. - Текст : непосредственный.
338. The cardiomyocyte origins of diastolic dysfunction: cellular components of myocardial "stiffness" / J.V. Janssens, A.J.A. Raaijmakers, K.L. Weeks, [et al.] // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. - 2024. - Vol. 326. - №3. - P. H584-H598. - Текст : непосредственный.
339. Left ventricular stiffening as therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction / Y. Sakata, T. Ohtani, Y. Takeda, [et al.] // *Circulation Journal*. - 2013. - Vol. -77. - №4. - P. 886-892. - Текст : непосредственный.
340. Nwabuo, C.C. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy / C.C. Nwabuo, R.S. Vasan // *Current Hypertension Reports*. - 2020. - Vol. 22. - №2. - P. 11. - Текст : непосредственный.
341. Coexisting morbidities in heart failure: no robust interaction with the left ventricular ejection fraction / A. Xanthopoulos, A. Dimos, G. Giamouzis, [et al.] // *Current Heart Failure Reports*. - 2020. - №17. - P. 133-144. - Текст : непосредственный.

342. Tralhão, A. cardiovascular events after community-acquired pneumonia: a global perspective with systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Tralhão, P. Póvoa // *Journal of Clinical Medicine*. - 2020. - Vol. 9. - №2. - P. 414. - Текст : непосредственный.
343. Cardiovascular Complications in Community-Acquired Pneumonia / A. Desai, S. Aliberti, F. Amati // *Microorganisms*. – 2022. – №10. – P. 2177. - Текст : непосредственный
344. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, И. Д. Медведев [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. - 2024. – Т. 29. - №6. – С. 96-104. - Текст : непосредственный.
345. Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, [и др.] // *Пульмонология*. - 2019. – Т.29. - №4. - С. 391-402. - Текст : непосредственный.
346. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19 / J. Yoo, P. Grewal, J. Hotelling, [et al.] // *ESC Heart Failure*. - 2021. - Vol. 8. - №5. - P. 4278-4287. - Текст : непосредственный.
347. Utility of copeptin for predicting long-term clinical outcomes in patients with heart failure / Y. Yoshikawa, H. Shiomi, K. Kuwahara, [et al.] // *Journal of Cardiology*. - 2019. - №73. – P. 379–385. - Текст : непосредственный.
348. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study / S.G. Wannamethee, P. Welsh, P.H. Whincup, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2014. - №16. – P. 25–32. - Текст : непосредственный.
349. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study

/ P. Welsh, L. Kou, C. Yu, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2018. - №20. – P. 268–277. - Текст : непосредственный.

350. Sex differences in Cardiorenal Syndrome: Insights from CARDIOREN Registry / M. Cobo Marcos, R. de la Espriella, [et al.] // *Current Heart Failure Reports*. - 2023. - Vol. 20. - №3. - P. 157-167. - Текст : непосредственный.

351. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А.М. Шутов, В.А. Серов // *Нефрология*. - 2009. – Т. 13. - №4. - С. 59-63. - Текст : непосредственный.

352. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности / С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава, А.Е. Соловьева, В.С. Моисеев // *Терапевтический архив*. - 2016. - №. 6. – С. 40-44. - Текст : непосредственный.

353. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / J.E. Naschitz, G. Slobodin, R.J. Lewis, [et al.] // *American Heart Journal*. - 2000. - Vol. 140. - №1. - P. 111-120. - Текст : непосредственный.

354. Møller, S. Interactions of the heart and the liver / S. Møller, M. Bernardi // *European Heart Journal*. - 2013. - Vol. 34. - №36. - P. 2804-2811. - Текст : непосредственный.

355. Obesity and the obesity paradox in heart failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, A.L. Clark // *Progress in Cardiovascular Diseases*. - 2018. - Vol. 61. - №2. - P. 151-156. - Текст : непосредственный.

356. Antonopoulos, A.S. The molecular mechanisms of obesity paradox / A.S. Antonopoulos, D. Tousoulis // *Cardiovasc Res*. - 2017. - Vol. 113. - №9. - P. 1074-1086. - Текст : непосредственный.

357. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов в становлении дисфункции миокарда правого и левого желудочков у пациентов из группы высокого риска / Подзолков В.И., Ванина Д.Д., Покровская А.Е., Драгомирецкая Н.А. [и др.] // *Кардиология*. - 2022. - Т. 62. - №11. - С. 26-32. - Текст : непосредственный.

358. The prevalence of cardiorenal anemia syndrome among patients with heart failure and its association with all-cause hospitalizations: a retrospective single-center study from the Middle East / Y. Manla, O. Kholoki, F. Bader, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. - 2023. - №10. – P. 1244275. - Текст : непосредственный.
359. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications / M.D. Samsky, C.B. Patel, T.A. DeWald, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2013. - Vol. 61. - №24. - P. 2397-2405. - Текст : непосредственный.
360. Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Драгомирецкая, В.И. Подзолков, А.В. Толмачева, [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2024. Т. 20. - №2. – С.174-182. - Текст : непосредственный.
361. Столбова С.К. Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка: специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: / Столбова Софья Константиновна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2020. – 24 с.
362. Reactive hyperemia index (RHI) and cognitive performance indexes are associated with histologic markers of liver disease in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a case control study / A. Tuttolomondo, S. Petta, A. Casuccio, [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. - 2018. - Vol. 17. - №1. - P. 28. - Текст : непосредственный.
363. Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease/ R. Konno, S. Tatebe, K. Sugimura, [et al.] // *PLoS One*. - 2019. - Vol. 14. - №11. - P. e0225403. - Текст : непосредственный.
364. Predictive value of hepatic and renal dysfunction based on the models for end-stage liver disease in patients with heart failure evaluated for heart transplant / B. Szygula-

Jurkiewicz, P. Nadziakiewicz, M. Zakliczynski, [et al.] // *Transplantation Proceedings*. - 2016. - Vol. 48. - №5. - P. 1756-1760. - Текст : непосредственный.

365. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study / K. Tsuji, Y. Sakata, K. Nochioka, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2017. - Vol. 19. - №10. - P. 1258–1269. - Текст : непосредственный.

366. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure / I. Gomez-Otero, A. Ferrero-Gregori, A. Varela Roman, [et al.] // *Revista Española de Cardiología (Engl. Ed)*. - 2017. - Vol. 70. - №5. - P. 338–346.

367. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes / W.Jr. Nadruz, E. West, M. Santos, [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. - 2016. - Vol. 9. - №4. - P. e002826. - Текст : непосредственный.

368. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2017. - №12. – P. 1-12. - Текст : непосредственный.

369. 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. - Vol. 21. - №11. - P. 1306-1325. - Текст : непосредственный.

370. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LTR). 1-year follow-up outcomes and differences across regions / M.G. Crespo-Leiro, S.D. Anker, A.P. Maggioni, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2016. - Vol. 18. - №6. - P. 613-625. - Текст : непосредственный.

371. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / K. Habas, C. Nganwuchu, F. Shahzad, [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. - 2020. - Vol. -18. - №12. - P. 1201-1211. - Текст : непосредственный.

372. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач / Ступак В.С., Зубко А.В., Маношкина Е.М., [и др.] // Профилактическая медицина. - 2022. – Т. 25. - №11. - С. 21-27. - Текст : непосредственный.
373. Бойцов, С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С.А. Бойцов // Терапевтический архив. - 2022. – Т. 94. - №1. - С. 5–8. - Текст : непосредственный.
374. Mortality trends in an ambulatory multidisciplinary heart failure unit from 2001 to 2018 / G. Spitaleri, J. Lupón, M. Domingo, [et al.] // Scientific Reports. - 2021. - Vol. 11. - №1. - P. 732. - Текст : непосредственный.
375. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ларина В.Н., Замятин К.А., Шерегова Е.Н., Кудинова М.А. // Российский кардиологический журнал. 2024. – Т. 29. - №1. – С. 62-70. - Текст : непосредственный.
376. Многофакторная модель прогнозирования годичной летальности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, М.В. Ветлужская, [и др.] // Практическая медицина. – 2024. - №3. – С. 48-56. - Текст : непосредственный.
377. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин // Кардиология. - 2020. – Т. 60. - №4. - С. 91–100. - Текст : непосредственный.
378. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, Н.А. Кошелева, А. П. Ребров // Кардиология. - 2018. - Т. 58. - №S9. - С. 39–47. - Текст : непосредственный.
379. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis / S. Khatibzadeh, F. Farzadfar, J. Oliver, [et al.] // International Journal of Cardiology. - 2013. - №168. – P. 1186–1194. - Текст : непосредственный.

380. Global variations in heart failure etiology, management, and outcomes / P. Joseph, A. Roy, E. Lonn, [et al.] // *The Journal Of The American Medical Association*. - 2023. - Vol. 329. - №19. - P. 1650-1661. - Текст : непосредственный.
381. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE / J. Alvarez-Garcia, A. Ferrero-Gregori, T. Puig, [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. - 2015. - №17. – P. 818-827. - Текст : непосредственный.
382. Анализ реактивности эндотелия микрососудов кожи при хронической сердечной недостаточности / О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Севостьянова И.В. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. - 2017. - Т. 16. - №4. - С. 50-55. - Текст : непосредственный.
383. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure / M. Dubiel, J. Krylczyk, J. G. Nosowski, T. Grodzicki // *Cardiology Journal*. - 2011. - Vol. 18. - №3. - P. 270-276. - Текст : непосредственный.
384. Brain natriuretic peptide is a potent vasodilator in aged human microcirculation and shows a blunted response in heart failure patients / M.L. Edvinsson, E. Uddman, L. Edvinsson // *Journal of Geriatric Cardiology*. - 2014. - Vol. 11. - №1. - P. 50-56.
385. Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. - 2023. - Т. 19. - №4. - С. 310-319. - Текст : непосредственный.
386. Mancini, D. Impact of pneumonia in heart failure patients / D. Mancini, G.T. Gibson // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2021. - Vol. 77. - №16. - P. 1974-1976. - Текст : непосредственный.
387. Incidence and outcomes of pneumonia in patients with heart failure / Shen L., Jhund P.S., Anand I.S., [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2021. - Vol. 77. - №16. - P. 1961-1973. - Текст : непосредственный.
388. Incremental prognostic value of biomarkers in PARADIGM-HF / K. McDowell,

R. Campbell, J. Simpson, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2023. - Vol. 25. - №8. - P. 1406-1414. - Текст : непосредственный.

389. Risk stratification in heart failure. A new score for risk assessment in ambulatory patients with chronic heart failure / E. Barge-Caballero, G. Barge-Caballero, M.J. Paniagua-Martín [et al.] // *REC CardioClinics*. - 2022. - №57. – P. 76-84. - Текст : непосредственный.

390. sST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U.L. Faxén, C. Hage, [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. - 2019. - Vol. 53. - №1. - P. 21-27. - Текст : непосредственный.

391. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / Y. Song, F. Li, Y. Xu, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2020. - №304. – P. 95-100. - Текст : непосредственный.

392. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial / N. Lopez-Andrés, P. Rossignol, W. Iraqi, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2012. - Vol. 14. - №1. - P. 74-81. - Текст : непосредственный.

393. Свидетельство о государственной регистрации базы данных - №2024622263: 207 стационарных пациентов с ХСН и коморбидной патологией с антропометрическими, демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными данными для изучения клинической и прогностической значимости кардиоспецифических биомаркеров фиброза и миокардиального стресса / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, З.Б. Джафарова // *Федеральный институт промышленной собственности: электронный справочник патентов России. Бюллетень №6*. - Режим доступа: <https://new.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=00D0637A-2728-4732-9920-89390F658CD9> (дата обращения 27.05.2024).

394. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / В.Н. Ларина, В.А. Кокорин, В.Г. Ларин, [и др.] // *Российский*

кардиологический журнал. - 2023. – Т. 28. - №12. - Р. 142-153. - Текст : непосредственный.

395. Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Н.Н. Илов, О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023. -Т.19. - №4. - С. 359-366. - Текст : непосредственный.

396. Multimorbidity in heart failure: leveraging cluster analysis to guide tailored treatment strategies / M.C. van de Veerdonk, G. Savarese, M.L. Handoko, [et al.] // Current Heart Failure Reports. - 2023. - Vol. 20. - №5. - Р. 461-470. - Текст : непосредственный.

397. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study / O. Vedin, C.S.P. Lam, A.S. Koh, [et al.] // Circulation: Heart Failure. - 2017. - №10. – Р. e003875. - Текст : непосредственный.

398. Machine learning methods improve prognostication, identify clinically distinct phenotypes, and detect heterogeneity in response to therapy in a large cohort of heart failure patients / T. Ahmad, L.H. Lund, P. Rao, [et al.] // Journal of the American Heart Association. - 2018. - №7. – Р. e008081. - Текст : непосредственный.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ВНЕШНЯЯ ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ПИФА-N

Валидация формулы, используемой в модели ПИФА-N, была проведена в независимой когорте из 128 пациентов на основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ХСН с декабря 2021 по декабрь 2022 г. Из них 56 были госпитализированы в терапевтическое отделение УКБ №4 и 72 - в кардиологическое отделение ГУЗ Тульская городская больница клиническая больница скорой медицинской помощи имени Д.Я. Ваныкина.

У пациентов при поступлении оценивались такие показатели, как наличие или отсутствие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и любой формы ФП. Диагноз анемии устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ на основании уровня гемоглобина <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин. Критериями диагностики внебольничной пневмонии являлись клиническая картина, рентгенологические или КТ-признаки воспалительной инфильтрации легочной ткани при поступлении в стационар, лабораторные признаки воспаления. Уровень NT-proBNP в венозной определялся крови методом ИФА. Диагностически значимым считался уровень маркера >125 пг/мл.

Больные в группе внешней валидации не отличались по возрастному и гендерному составу (медиана возраста 66 (52;73) лет, из них 73 (77,6%) мужчин).

В качестве конечной точки расценивалась смерть от всех причин. Достижение или недостижение конечной точки оценивалась через 12 месяцев после первичной госпитализации путем телефонного контакта с больным или его родственниками с приглашением на повторную госпитализацию или изучении информационной системы ЕМИАС поликлиника. Сравнивалась фактическая и прогнозируемая по оцениваемой прогностической модели частота наступления летального исхода.

Из проверки модели исключались пациенты, чьи клинические данные соответствовали критериям исключения из основного исследования, а также с уровнем NT-proBNP более 8000 пг/мл, так как в группе внутренней валидации отсутствовали пациенты с уровнем биомаркера выше данного значения. После чего рассчитывался p по разработанной формуле. При $p \geq 23\%$ вероятность летального исхода определялась как высокая.

Анализ полученных данных показал, что годовая смертность в группе внутренней валидации составила 28%, что сопоставимо с группой разработки ($p > 0,05$). В прогностическую регрессионную модель вошли перенесенный инфаркт миокарда, любые формы ФП, имеющиеся у пациента, наличие внебольничной пневмонии и анемии на момент госпитализации и концентрация NT-proBNP, определенная на 1-3 сутки госпитализации.

Диагностическая ценность модели ПИФА-N при внешней валидации была сопоставима с результатами, полученными в группе разработки: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,8, чувствительность – 69,2%, специфичность – 80%. Эффективность прогностической модели при проверке на внешней выборке составила 75,2% и приближалась к таковой тестовой группы (77,3%) ($p=0,147$, тест McNeil), что свидетельствует о хорошем качестве модели.

Примеры применения модели

Пример 1. Пациент Г, 72 года госпитализирован в кардиологическое отделение жалобами на одышку при минимальной нагрузке, отеки нижних конечностей, кашель со скудно отделяемой мокротой.

Пациент имеет гиперстеническое телосложение, абдоминальное ожирение 1 ст. (ИМТ 32,3 кг/м²) и длительный стаж курения (около 40 лет по 1 пачке сигарет в день) с развитием хронической обструктивной болезни легких (группа В по GOLD). Более 20 лет страдает гипертонической болезнью, АГ контролируется приемом комбинированной антигипертензивной терапии (лизиноприл/индапамид/амлодипин 10/1,5/5 мг). Около 15 лет - постоянная форма

ФП, тахисистолический вариант (получает ривароксабан 20 мг, метопролола сукцинат 100 мг). Перенесенный ОИМ, ОНМК, СД 2 типа отрицает. За 12 месяцев до настоящей госпитализации проходил стационарное лечение в отделении кардиологии с явлениями декомпенсации ХСН.

По данным обследования при поступлении: в общем анализе крови гемоглобин 114 г/л, эритроциты $3,76 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $7,6 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $157 \cdot 10^9/л$, СОЭ 25 мм/ч, Уровень NT-proBNP - 3060 пг/мл, креатинина – 123 мкмоль/л, СКФ_{СКД-ЕРІ} = 50,2 мл/мин/1,73 м². По данным компьютерной томографии легких выявлены признаки застоя по малому кругу кровообращения, эмфиземы легких, двусторонний малый гидроторакс. Данных за очаговые и инфильтративные изменения в обоих легких не получено. По данным ЭхоКГ: симметричная концентрическая гипертрофия ЛЖ: СЗ=МЖП=1,3 см. ФВ ЛЖ 46%, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. СДЛА 30 мм рт.ст. Признаки атеросклероза аорты с формированием незначительного стеноза аортального клапана.

При подстановке указанных значений в формулу

$$p = 1/(1+e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,13 + X_{\text{пневмония}} * 1,13 + X_{\text{NT-proBNP}} * 5,15e-4 + X_{\text{ФП}} * 1,14 + X_{\text{ПМКС}} * 1,45 + X_{\text{анемия}} * 1,16$$

получаем:

$$z = -4,13 + 0 * 1,13 + 3060 * 5,15e-4 + 1 * 1,14 + 0 * 1,45 + 1 * 1,16$$

$$p = 1/(1+e^{0,25}) \times 100\%; \quad p = 43,68\%, \text{ т.е. более } 23\%$$

Таким образом, вероятность смерти определяем как высокую.

На фоне терапии явления недостаточности кровообращения купированы, подобрана ритм-урежающая терапия. Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по лечению и образу жизни.

Через 2 месяца пациент вновь госпитализирован с клиникой декомпенсации ХСН на фоне тахисистолической формы ФП. По результатам лабораторно-инструментального исследования отмечены признаки полиорганной дисфункции (повышение креатинина до 162 мкмоль/л и снижение СКФ до 36 мл/мин/1,73 м², повышение общего билирубина до 28 мкмоль/л). По данным ЭхоКГ – ФВ ЛЖ 42%,

признаки перегрузки правых отделов сердца, высокая легочная гипертензия (СДЛА 58 мм рт.ст.) В динамике одышка усилилась, развилась нестабильность гемодинамики со склонностью к гипотонии, что потребовало перевода в РАО и присоединения вазопрессорной поддержки. Учитывая клинику, нестабильность гемодинамики, данные ЭхоКГ не исключена ТЭЛА, однако КТ легких в внутривенным контрастированием не проведено ввиду прогрессирующего снижения СКФ. Назначена антикоагулянтная терапия в лечебных дозах с последующей отменой в виду развития коагулопатии, признаков кровотечения по назогастральному зонду. Несмотря на проводимую терапию состояние больного ухудшалось с дальнейшим летальным исходом. Таким образом, развился прогнозируемый неблагоприятный исход.

Пример 2. Пациентка З., 73 лет госпитализирована в терапевтическое отделение с клиникой декомпенсации ХСН, проявляющаяся в виде одышки, возникающей при минимальной физической активности и в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что пациентка длительно страдает гипертонической болезнью с максимальным подъемом АД до 180/100 мм рт.ст. и СД 2 типа. Перенесла рецидивирующий инфаркт миокарда в феврале и марте 2019 года, тогда же проведено стентирование передней межжелудочковой ветки и огибающей артерии. Из медицинской документации также известно о наличии у больной ХБПс3б (СКФ по СКD-EPI = 30 мл/мин/1,73 м²). По данным анамнеза, а также ЭКГ и мониторинга ЭКГ по Холтеру, ритм синусовый, одиночные НЖЭ (134 в сутки) и одиночные мономорфные ЖЭ (87 в сутки).

По данным обследования при поступлении: в общем анализе крови гемоглобин 136 г/л, эритроциты $4,57 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $189 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 18 мм/ч. Концентрация NT-proBNP - 1380 пг/мл. По данным рентгенографии ОГК выявлены признаки застоя по МКК, двусторонний гидроторакс, данных за очаговые и инфильтративные изменения легких не выявлено. ЭХОКГ: дилатация левых камер сердца, правого предсердия. ФВ ЛЖ 27%. Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, акинез верхушечных и средних

сегментов передне-перегородочной и передней стенок. Признаки гипертрофии левого желудочка. СДЛА 35 мм рт.ст.

При подстановке указанных значений в формулу

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -4,13 + X_{\text{пневмония}} * 1,13 + X_{\text{НТ-проBNP}} * 5,15e^{-4} + X_{\text{ФП}} * 1,14 + X_{\text{ПИКС}} * 1,45 + X_{\text{анемия}} * 1,16$$

получаем:

$$z = -4,13 + 0 * 1,13 + 1380 * 5,15e^{-4} + 0 * 1,14 + 1 * 1,45 + 0 * 1,16 = -1,97$$

$p = 1/(1+e^{1,97}) \times 100\%$; $p = 12,25\%$, т.е. менее 23%, на основании чего вероятность смерти определяем как низкую.

На фоне терапии явления недостаточности кровообращения купированы, выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по лечению и образу жизни.

При дальнейшем контакте с пациенткой выяснено, что больная терапии привержена, соблюдает назначенные рекомендации в полном объеме, наблюдается у терапевта, кардиолога по месту жительства. Через год приглашена на повторную госпитализацию в плановом порядке. По данным ЭХОКГ: ФВ ЛЖ 32%. Таким образом, мы наблюдали ожидаемое развитие благоприятного течения ХСН.

Пример 3. Пациентка М., 86 лет госпитализирована в кардиологическое отделение с клиникой декомпенсации ХСН на фоне пароксизма ФП.

Пациентка с признаками ожирения II типа (ИМТ 39 кг/м²), вредные привычки отрицает. В анамнезе длительное течение неконтролируемой АГ. Перенесла ОИМ в 2017 и 2021 гг. со стентированием коронарных артерий и назначение терапии антиагрегантами, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ. После второго инфаркта миокарда с мая 2021 года диагностируется пароксизмальная форма ФП, что потребовало смены антиагрегантной терапии на ПОАК. В связи с развитием синдрома слабости синусового узла с эквивалентами приступов Морганьи-Эдамса-Стокса в сентябре 2022 года имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор. По данным коронароангиографии – многососудистое

поражение коронарного русла. Реваскуляризация хронических окклюзий не проводилась ввиду крайне высокого риска интраоперационных осложнений. СД 2 типа, ОНМК в анамнезе отрицает.

По данным обследования при поступлении: в общем анализе крови гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,72 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $9 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $206 \cdot 10^9/л$. Концентрация NT-proBNP в плазме крови составила 2360 пг/мл. По данным рентгенографии ОГК: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. ЭхоКГ: дилатация левых отделов сердца. ФВ ЛЖ 44%. Диффузный гипокинез, акинез нижне-боковых, передне-боковых, нижне-перегородочных базальных и средних сегментов, нижнего среднего сегмента, дискинез нижнего базального сегмента. СДЛА 45-50 мм рт.ст. Небольшое количество жидкости в полости перикарда.

При подстановке указанных значений в формулу:

$$p = 1/(1+e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,13 + X_{\text{пневмония}} * 1,13 + X_{\text{NT-proBNP}} * 5,15e^{-4} + X_{\text{ФП}} * 1,14 + X_{\text{ПШКС}} * 1,45 + X_{\text{анемия}} * 1,16$$

$$\text{получаем: } z = -4,13 + 0 * 1,13 + 2360 * 5,15e^{-4} + 1 * 1,14 + 1 * 1,45 + 1 * 1,16 = 0,84$$

$$p = 1/(1+e^{-0,84}) \times 100\%; \quad p = 69,75\%, \text{ т.е. более } 23\%.$$

Таким образом, вероятность смерти определяем как высокую.

Пациентке проведена медикаментозная кардиоверсия, восстановлен синусовый ритм. На фоне терапии периндоприлом 10 мг, бисопрололом 5 мг, спиронолактоном 50 мг, фуросемидом 80-40 мг внутривенно с последующим переходом на диувер 10 мг, дапаглифлозином 10 мг, эноксапарином натрия 0,6 мг в течение 5 суток с переходом на аликсабан 5 мг 2 раза в сутки явления недостаточности кровообращения купированы, гемодинамика стабильная. На 10-е сутки госпитализации накануне планируемой выписки у больной развилась картина острого живота, в связи с чем она была переведена в отделение хирургии, где диагностирован тромбоз верхней и нижней брыжеечной артерии с некрозом тонкой и правой половиной толстой кишки, осложнившимся перитонитом и

развитием полиорганной недостаточности, в результате чего пациентка скончалась. Таким образом, развился прогнозируемый неблагоприятный исход.