

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

Ларина Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра поликлинической терапии, заведующий кафедрой

Орлова Яна Артуровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующий отделом

Агеев Фаиль Таипович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ КК им. А.Л. Мясникова, главный научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» февраля 2025 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих медико-социальных 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 характеризовать ХСН как «сердечно-сосудистую эпидемию XXI века» [Groenewegen A., 2020].

К настоящему времени представлено большое число отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению различных аспектов ХСН [Conrad N., 2018, Roger V.L., 2021, Поляков Д.С., 2016, Беленков Ю.Н., 2000-2023]. С учетом нарастающего бремени заболеваний, характерного для современного мира [Chan D.Z.L., 2021, Conrad N., 2018], одним из актуальных направлений является изучение влияния кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний на течение и прогноз ХСН [Bhatt A.S., 2020]. Широкое распространение получила концепция кардиоренальных и сердечно-печеночных взаимодействий, что привело к появлению исследований, посвященных изучению фундаментальных основ патофизиологических основ формирования острых и хронических кардиоренальных (КРС) [Ronco C., 2008, Ricci Z., 2021, Резник Е.В., 2019] и сердечно-печеночных синдромов (СПС) [Allen L.A., 2008, Poelzl G., 2018, Виллевальде С.В., 2016]. Разработана согласованная позиция экспертов, посвященная преимущественно прикладным вопросам диагностики и лечения внебольничной пневмонии у больных с ХСН [Чучалин А.Г., 2015]. Однако малое количество работ по изучению кардиоорганных синдромов у пациентов, страдающих ХСН и имеющих различные коморбидные патологии, не позволило до настоящего времени оценить влияние межорганных взаимодействий на течение ХСН и прогноз пациентов.

В трудах большинства исследователей, посвященных вопросам прогрессирования ХСН [Терещенко С.Н., 2019, С. Meijjs, 2023], не рассматривается влияние микроциркуляторных расстройств на развитие и прогрессирование полиорганной дисфункции. Также до конца не изучены конкретные механизмы, за счет которых реализуется взаимосвязь изменений внутрисердечной гемодинамики и микрососудистых нарушений, включая патогенетическую роль целого ряда нейрогуморальных факторов в становлении и прогрессировании миокардиальной и эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН [Califf R.M., 2018, Токмачев Р.Е., 2018, Zuchi C., 2020].

Актуальным трендом современной медицины, распространенным и в кардиологии, стал поиск «идеального» биомаркера развития и прогрессирования как самой ХСН [Braunwald E.,

2008, Кожевникова М.В., 2021, Castiglione V., 2022], так и полиорганных нарушений в рамках кардио-органных синдромов – кардиопульмонального [Lee JS., 2021], кардиоренального [Резник Е.В., 2019, Mitsas AC., 2022] и сердечно-печеночного [Конради А.О., 2022, Klimczak-Tomaniak D., 2022]. К настоящему времени имеется лишь незначительное количество работ, в которых проведен комплексный анализ ассоциаций уровней биомаркеров с клиническими и инструментальными данными у коморбидных пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции [Полунина Е.А., 2019, Meijers WC, 2021,], в том числе и наши собственные наблюдения [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. 2019-2022]. Появление все новых биомаркеров требует определения их роли в сложной системе органных взаимодействий.

В последние годы особое внимание уделялось проблеме разработки мультимаркерных моделей, позволяющих более точно определить прогноз пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции [Chow S.L., 2017, Bauer S., 2021, Протасова В.Н., 2019]. На основании данных крупных клинических исследований были разработаны шкалы MAGGIC-HF [Codina P., 2021], PREDICT-HF [McDowell K., 2023] и калькулятор риска BCN-Bio-HF [Lupón J., 2015]. Наличие большого количества переменных и биомаркеров, не всегда доступных в учреждениях первичного и вторичного звена оказания медицинской помощи, делают эти инструменты неудобными в повседневной клинической практике, что требует разработки не уступающих по точности, но более удобных шкал оценки риска неблагоприятных исходов у больных ХСН.

В связи с тем, что ХСН представляет собой гетерогенное заболевание, в патогенез которого определяется взаимодействием большого спектра сложных взаимно отягощающих, но не изученных до конца механизмов, в современных диагностических алгоритмах большая роль уделяется выделению отдельных фенотипов пациентов, не ограниченных лишь рамками величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [Bristow M.R., 2017, Полунина Е.А., 2019, Meijers C., 2023]. К настоящему времени на основании использования алгоритмов машинного обучения различными авторами выделяется более 160 фенотипических кластеров [Meijers C., 2023], однако их единые классификационные критерии до настоящего времени не разработаны. Кроме того, эти работы, проведенные преимущественно европейскими исследователями, не могут быть в чистом виде применены для решения проблемы фенотипирования пациентов с ХСН в отечественной популяции из-за возможных генетических отличий изучаемых пациентов, особенностей диагностических подходов и используемых лечебных стратегий.

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 персонафицированного подхода к терапии [Topf A., 2020; Codina P., 2021; Barge-Caballero E., 2022].

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

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 (КПС), кардиоренального (КРС), сердечно-печеночного (СПС), кардиогепаторенального (КГРС). 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 риска 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-anamnestических (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 кардиоорганных 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-anamнестическим 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. Специфичных для различных типов кардиоорганных синдромов нарушений кровотока в микроциркуляторном русле выявлено не было.

5. Полиорганная 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-anamнестических 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 маркеров-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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационное исследование по плану научных исследований ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко П.В.) выполнено на клинической базе кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского (зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Подзолков) и университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовского Университета).

По дизайну исследование являлось открытым, одноцентровым обсервационным 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 КПС, КРС, СПС и КГРС.

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. Таким образом, в исследовании приняли участие 405 человек: 369 пациентов с ХСН (основная группа) и 36 соматически здоровых лиц (в качестве контрольной группы). Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с п.4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.12.0001-2002) Минздрава РФ, международными требованиями ВОЗ и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 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») больным с ХСН, включенным в исследование, проведено дополнительное определение биохимических маркеров: NT-proBNP (у 369 пациентов), ST2, галектин-3, гаптоглобин, гепсидин, копептин (у 196 пациентов), а также оценка параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) (у 236 пациентов).

Выраженность венозного застоя в печени оценивалась по модифицированному протоколу VExUS (Venous Excess UltraSound) с измерением диаметра нижней полой вены (dНПВ), степени ее спадения на вдохе и оценкой формы систоло-диастолической волны венозного кровотока в печеночных и портальной венах при dНПВ > 20 мм [Beaubien-Souligny W., 2020] у 347 пациентов.

Рассматриваемые в данном исследовании кардиоорганные синдромы были диагностированы на основании принятых лабораторно-инструментальных критериев. Диагноз КПС устанавливался на основании клинических и рентгенологических/томографических признаков пневмонии на момент госпитализации [Чучалин А.Г., 2015]. КРС был диагностирован на основании величины СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), <60 мл/мин/1,73м² [Ronco C., 2008]. Диагноз СПС устанавливался на основании лабораторных синдромов печеночной дисфункции – холестатического, цитолитического, печеночно-клеточной недостаточности и их сочетания [Poelzl G., 2018].

За диагностический критерий КГРС принято значение индекса MELD-XI, рассчитываемого по формуле: $MELD-XI = 5,11 (\ln(OB)) + 11,76 (\ln(Kp)) + 9,44$, где ОБ – концентрация общего билирубина, мг/дл; Кр – концентрация креатинина, мг/дл [Costa V.P., 2009] >11,4 балла. По причине отсутствия до настоящего времени данных о референсных значениях индекса MELD-XI в ранее проведенных исследованиях в качестве границы высокого или низкого риска развития фиброза печени использовалось медианное значение индекса в выборке [Biegus J., 2016.; Lin Z., 2021]. Данный принцип был использован и в нашей работе.

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

Вторая (проспективная) часть проводилась с ноября 2017 по декабрь 2022 г. и включала выполнение каждые 4 мес. телефонных контактов с пациентами, а также плановую госпитализацию для оценки их динамического состояния у части больных. 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 связи с данными ограничениями в проспективной части приняли участия 223 пациента. В качестве конечной точки оценивалась общая смертность.

В ходе телефонного опроса получалась информация о приверженности к рекомендованной терапии и учет случаев сердечно-сосудистых событий и госпитализации по всем причинам. 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).

Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследование включались пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, имеющие диагноз ХСН, верифицированный на основании анамнестических данных об этиологических факторах ХСН – ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ) и других заболеваний, наличии симптомов и признаков ХСН не менее 6 месяцев, уровень NT-proBNP у которых составил более 125 пг/мл

Критериями невключения 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 [KDIGO]: известное повышение уровня креатинина $\geq 1,5$ раза или на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение < 3 месяцев. 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, кроме неосложненных форм желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

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

4. Острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия) или кардиохирургическое лечение (в том числе стентирование и шунтирование коронарных артерий, имплантация электрокардиостимулятора и пр.) в течение предшествующих 6 месяцев.

5. Острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев.

6. Анемия средней и тяжелой степени.

7. Сахарный диабет 1 типа.

8. Онкологические, в том числе онкогематологические, заболевания.

9. Декомпенсированная дисфункция щитовидной железы.

10. Психические расстройства, препятствующие подписанию добровольного информированного согласия.

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.

Основными причинами госпитализации больных являлось ухудшение течения ХСН (62,1%) пациентов), неконтролируемое течение ГБ (27,9%), внебольничная пневмония (15,6%), пароксизм (4,3%) или дестабилизация течения фибрилляции предсердий (6%) и т.п.

Для первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у обследованных пациентов нами была использована общепринятая классификация ХСН с выделением фенотипов ХСНсФВ ($\geq 50\%$), ХСНунФВ (41-49%) и ХСНнФВ ($\leq 40\%$), клиническая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных с разной степенью систолической дисфункции

Параметр	ХСНсФВ, n=151	ХСНунФВ, n=114	ХСНнФВ, n=104
Возраст, лет	74,1 \pm 11,5	73,2 \pm 12,4	70 \pm 11,7
Пол: м/ж, n (%)	57 (37,4%) / 94 (62,6%)	71 (62,3%)/ 43(37,7%) \dagger	69 (66,7%) / 35 (33,3%) \dagger
ИМТ, кг/ м ² ,	32 [27,3; 37,1]	30,3 [26; 37,2]	28 [24; 33] $\dagger\dagger$
Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко			
I ст., n (%)	13 (8,6%)	8 (7,0%)	0 $\dagger\dagger$
II ст., n (%)	66 (44%)	23 (20,3%) \dagger	28 (27%) \dagger
III ст., n (%)	66 (44%)	71 (62,2%)	53 (50,8%)
IV ст., n (%)	5 (3,4%)	12 (10,5%) $\dagger\dagger$	23 (22,2%) $\dagger\dagger$
ФК ХСН по NYHA			
II ФК, n (%)	46 (30,5%)	15 (13%) \dagger	10 (9,6%) \dagger
III ФК, n (%)	88 (58,2%)	76 (66,7%)	50 (48,1%) $\dagger\dagger$
IV ФК, n (%)	17 (11,3%)	23 (20,3%) \dagger	44 (42,3%) $\dagger\dagger$
Клинические проявления ХСН			
Периферические отеки	71 (47,3%)	83 (72,5%) \dagger	36 (88%) $\dagger\dagger$
Гидроторакс, n (%)	6 (3,9%)	28 (24,6%) \dagger	36 (34,9%) $\dagger\dagger$
Гидроперикард, n (%)	0	5 (4,3%) \dagger	10 (9,5%) $\dagger\dagger$
Гепатомегалия, n (%)	75 (49,6%)	86 (75,4%) \dagger	78 (75%) \dagger
Асцит, n (%)	1 (0,66%)	8 (7%) \dagger	28 (28,6%) $\dagger\dagger$
Анасарка, n (%)	0	8 (7%) \dagger	26 (25,4%) $\dagger\dagger$
ФВ ЛЖ, %	59 [54; 62]	43 [41; 45] \dagger	34 [30; 37] $\dagger\dagger$
Индекс ШОКС, баллы, Me [Q1;Q3]	7 [3;8]	9,5 [7;10] \dagger	9,7 [7,5;11] \dagger
Длительность основного заболевания, лет *	24 [15; 31]	26 [16; 32]	22 [13; 28]
Длительность ХСН, лет **	14,4 [9,2; 17]	15 [8,4; 19]	12,8 [7,3; 12]
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, а также данные медицинской документации об установлении диагноза ХСН			
\dagger — $p < 0,05$ при сравнении с ХСНсФВ, $\dagger\dagger$ — $p < 0,05$ при сравнении с ХСНунФВ			

У больных ХСНнФВ достоверно чаще выявлялись клинически выраженные признаки задержки жидкости в виде периферических отеков, гидроторакса, гидроперикарда, гепатомегалии, асцита и анасарки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели ремоделирования сердечно-сосудистой системы

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 [Королев А.И., 2021]. Оценка ЭхоКГ данных у наших пациентов позволила установить, что более тяжелое клиническое течение ХСНнФВ у было ассоциировано с более выраженными процессами структурно-функционального ремоделирования камер сердца: у пациентов ХСНсФВ линейные размеры и объемы ЛЖ, а также ФВ ЛЖ и ФВ ПЖ оставались сохранными, тогда как при ХСНунФВ наряду с умеренным снижением ФВ ЛЖ наблюдалось нарушение систолических линейных и объемных показателей (КСР, КСО, УО) при относительной сохранности диастолических размеров, а также признаки структурно-функционального ремоделирования ПЖ и увеличение СДЛА. Для ХСНнФВ была характерна дилатация ЛЖ с закономерным значительным снижением ФВ ЛЖ, ФВ ПЖ и высокими значениями СДЛА. У больных во всех группах больных ХСН наблюдалось увеличение размеров ЛП, как проявление диастолической миокардиальной дисфункции (Таблица 2).

Таблица 2 - Показатели ЭхоКГ у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Параметр	Норма	ХСНсФВ	ХСНпрФВ,	ХСНнФВ
ФВ ЛЖ, %	>50%	58,5 [54;62]	43,5 [41;47] †	34 [30;37,5] †‡
КДР ЛЖ, мм	47±4	46,5 [43;49,5]	50 [44;54]	53 [50;56,5] †‡
КСР ЛЖ, мм	33±5	30 [29;31]	39 [33;42] †	44 [40;47] †‡
КДО ЛЖ, мл	м: 65-193; ж: 59-136	102,5 [88;115]	119 [95;161]	134 [93;152]
КСО ЛЖ, мл	м: 22-58; ж: 19-49	41 [38,8;47,5]	70 [43;94,5] †	96 [61;105,5] †
УО, мл	70-80	71 [64,8;72]	67 [61;71]	53 [40;61] †‡
Толщина МЖП, мм	6-10	12 [10;13]	12 [11,5;13,5]	12 [10;13]
Толщина ЗСЛЖ, мм	6-10	11 [10;13]	10 [9;12]	10 [9;11,5]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	м: 49-115; ж: 43-95	104 [77;114]	101 [96;110]	124 [117;140] ‡
Объем ЛП, мл	18-58	68,5 [62,5; 85,7]	79 [71; 101] †‡	91 [73; 99] †
СДЛА, мм рт.ст.	<25	23 [19;35]	41,5 [24;49] †	46,5 [36;59] †‡
dНПВ, мм	<17	20 [19;21]	23 [19;26] †	22 [20;23] †
ПЗР ПЖ, мм	27-33	31 [30; 32]	39 [33; 41] †	39 [38; 41] †
ФВ ПЖ, %	32-60%	67 [60; 68]	57 [57;63,5] †	57 [48; 63,5] †
ТАРСЕ, мм	≥17 мм	19 [17,8;20]	19 [19;19]	18 [13;20]
Примечание: † — p<0,05 при сравнении с ХСНсФВ, ‡ — p <0,05 при сравнении с ХСНунФВ				

Хотя в целом пациенты ХСНнФВ отличались более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН и более высоким ФК NYHA, прямой зависимости между тяжестью клинического течения ХСН и величиной ФВ ЛЖ выявлено не было. И именно этот факт, описанный ранее [Braunwald E., 2008; McMurray J.J.V., 2010], привел к появлению гипотезы о влиянии экстракардиальных факторов на течение и прогноз пациентов с ХСН.

Неотъемлемым компонентом сердечно-сосудистого континуума в рамках становления и прогрессирования ХСН являются нарушения функционирования системы микроциркуляции (МКЦ). До настоящего времени не разработана оптимальная методология изучения гемодинамики микроциркуляторного русла, а также не проведена оценка влияния ряда нейрогуморальных биомаркеров на механизмы регулирования микрокровотока в условиях ХСН.

Сравнительный анализ состояния МКЦ показал отсутствие значимых отклонений основного показателя микроциркуляции (ПМ) у больных ХСН по сравнению с группой контроля, а также отсутствие различий между группами больных с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ при значимо более высоких показателях Мшунт и соотношения Мшунт/Мнутр (коэффициента шунтирования), что характеризует снижение эффективности тканевой перфузии (Таблица 3).

Таблица 3 – 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]
М _{шунт} /М _{нутр}	2,76 [2,1; 4,2]	2,45 [2,1; 3,4]	3,09 [2,7; 3,6] ^{*‡}	1,93 [1,5; 2,7]
К _v , %	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; 0,1] [*]	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 ХСНсФВ, ‡ p<0,05 при сравнении с ХСНунФВ
ПМ – показатель микроциркуляции, М_{нутр} – нутритивный компонент МКЦ, М_{шунт} – шунтовой компонент МКЦ, σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, К_v – коэффициент вариации. Амплитудные показатели частотных регуляторных диапазонов: Аэ – эндотелиального, Ам – миогенного, Ан – нейрогенного, Ад – дыхательного, Ас – кардиального

Снижение симпатического констрикторного контроля сосудистого тонуса приводит к неадекватной вазодилатации и перераспределению кровотока, который направляется в обход системы питающих орган капилляров по артериоло-венулярным шунтам с развитием феномена

«обкрадывания» капилляров и снижением продуктивности МКЦ, что может рассматриваться как один из патофизиологических механизмов формирования кардиоорганных синдромов и полиорганной дисфункции у больных ХСН.

Считается, что важная роль в увеличении шунтирования крови принадлежит снижению влияния нейрогенных механизмов за счет «частичной десимпатизация сосудистой стенки» артериол и артериоло-венулярных шунтов [Васильев А.П., 2020], что подтверждается нашими данными: у пациентов с более выраженным нарушением систолической функции наблюдалось более выраженный дефицит активных механизмов регуляции МКЦ (Рисунок 1).

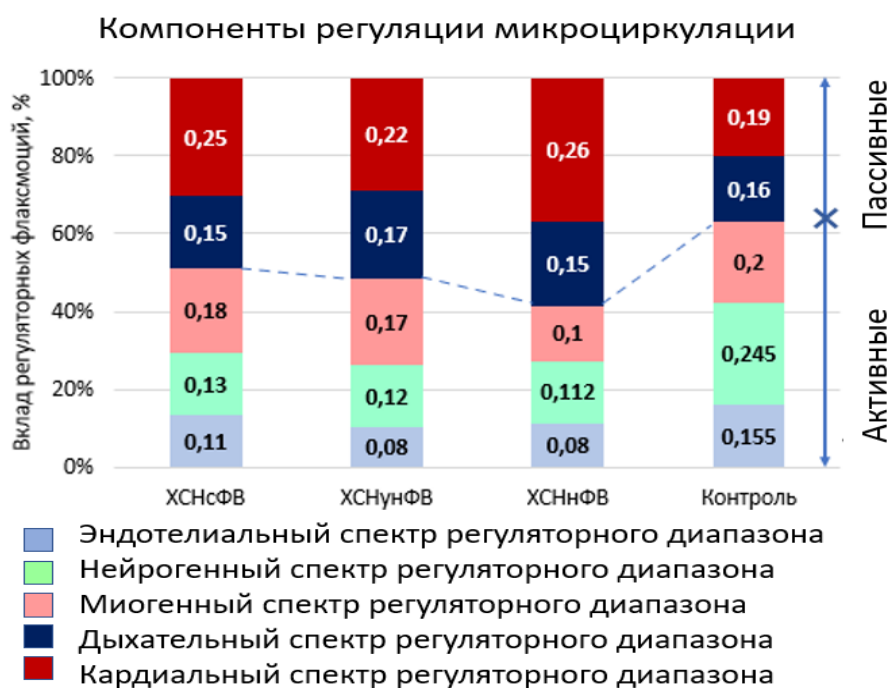


Рисунок 1 – Активные и пассивные механизмы регуляции МКЦ у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции и в группе контроля

Аналогичные изменения распределения ритмических составляющих в общем спектре мощности ЛДФ были выявлены ранее у пациентов с ГБ и СД 2 типа без ХСН [Васильев А.П., 2020]. При этом авторами также отмечено увеличение вклада пульсовых колебаний (Ас) в поддержание константы кровотока в микроциркуляторном русле, что расценивалось как компенсаторный фактор. В нашем исследовании максимальный вклад Ас регистрировался у пациентов с ХСНнФВ, однако, несмотря на подобные компенсаторные изменения, сниженный сердечный выброс не мог обеспечить адекватный уровень ПМ.

Таким образом, выявленный феномен «обкрадывания» капилляров и функциональной rareфикации микроциркуляторного русла может рассматриваться как один из механизмов формирования кардиоорганных синдромов у больных с ХСН.

Биомаркеры у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Появление все новых молекул, биологическая роль которых в патогенезе ХСН до настоящего времени является мало изученной, открывает широкие горизонты дальнейшим исследованиям в этой области. Большой интерес вызывает оценка роли биомаркеров в развитии метаболического воспаления, микрососудистой и полиорганной дисфункции как звеньев патогенеза ХСН. 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 кардиологии.

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 разной степенью систолической дисфункции (Рисунок 2).

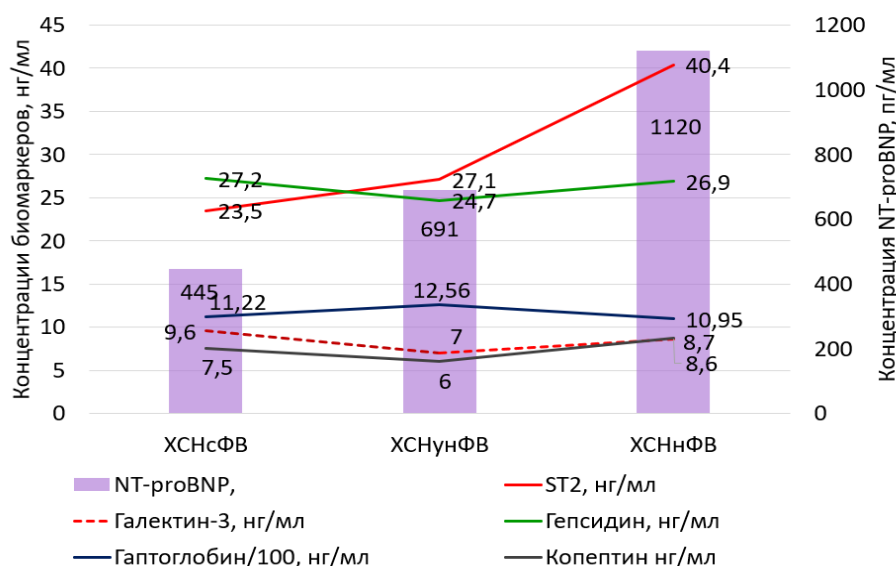


Рисунок 2 - Уровни биомаркеров у пациентов с ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Полученные результаты подтвердили важное значение NT-proBNP как диагностического маркера у больных ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ. Значимое возрастание уровня NT-proBNP по мере прогрессирования систолической функции ЛЖ совпадает с ранее опубликованными данными [Richards M., 2004; Castiglione V., 2022] и отражает репрезентативность нашей выборки.

Выявленная тенденция к более высоким концентрациям sST2 у больных ХСНнФВ позволяет предполагать наличие сходных путей активации различных нейрогуморальных систем в рамках ХСН. Главенствующую роль в патогенезе изменений профиля биомаркеров, по-видимому, играет метаболическое воспаление. В качестве вероятных причин развития системной

воспалительной реакции выступают заболевания, являющиеся этиологическими факторами ХСН (атеросклероз, миокардит и др.), а также коморбидная патология (ожирение, ХБП, НАЖБП) [Lund L.H., 2018; Bhatt A.S., 2020]. По-видимому, речь идет о формировании «порочного круга», когда воспалительные медиаторы способствуют формированию синдрома ХСН, а развившаяся ХСН ведет к повышению уровня маркеров воспаления и фиброза [Тепляков А.Т., 2017].

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.

Кардиальные коморбидные состояния у пациентов с ХСН

В соответствии с концепцией, рассматривающей различные формы заболеваний сердечно-сосудистой системы как кардиальные коморбидные состояния, можно констатировать, что наиболее частыми причинами систолической и диастолической миокардиальной дисфункции и кардиальными коморбидными заболеваниями явилось сочетание ИБС и ГБ (Таблица 4).

Таблица 4 – Кардиальные коморбидные заболевания у пациентов с ХСН

Показатель *	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Гипертоническая болезнь, n (%)	145 (96,7%)	106 (92,7%)†	97 (93%)
ИБС, n (%)	144 (95,6%)	106 (92,7%)	89 (85,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	50 (33,1%)	56 (49,3%)†	68 (65,1%)†‡
Ревматический порок сердца, n (%)	1 (0,66%)	7 (6,1%)	7 (6,7%)
Дегенеративный порок сердца, n (%)	18 (12,1%)	13 (11,4%)	8 (7,8%)
Дилатационная КМП, n (%)	0	5 (4,3%)†	8 (7,9%)†
Синдром некомпактного миокарда, n (%)	0	1 (0,88%)	1 (0,96%)
Гипертрофическая КМП, n (%)	2 (1,3%)	0	0
Нарушения ритма сердца, n%	86 (57,2%)	89 (78,3%)†	81 (77,8%)†
Из них постоянная форма ФП, n (%)	32 (21,2%)	49 (42,9%)†	41 (39,4%)†
Из них рецидивирующая форма ФП, n (%)	30 (20%)	23 (20,2%)	25 (24%)
Электрокардиостимулятор, n (%),	3 (1,9%)	13 (11,4%) †	10 (9,5%),†
Кардиохирургические вмешательства в анамнезе			
Коронарное шунтирование, n (%)	4 (2,6%)	7 (6,1%)	7 (6,7%)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	8 (5,3%)	13 (11,4%)	13 (12,5%)
Коррекция клапанных пороков, n (%)	6 (3,9%)	14 (12,3%)†	12 (11,5%)†
Примечания: * Сумма чисел в каждом столбце может превышать 100% в связи с выявлением у одного пациента нескольких указанных заболеваний			

У пациентов в качестве кардиальных коморбидных заболеваний часто диагностировались дегенеративные пороки аортального клапана (40 (10,8%)), относительная недостаточность митрального клапана (238 (65,6%)), различные нарушения ритма и проводимости сердца: ФП, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром слабости синусового узла, диагностируемые с частотой от 57% в группе ХСНсФВ до 78% в группах с ФВ ЛЖ <50%

Некардиальные коморбидные состояния

Среди некардиальных коморбидных заболеваний преобладали ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) и внебольничная пневмония, рассматриваемая нами как диагностический критерий кардиопульмонального синдрома (Таблица 5).

Таблица 5 - Некардиальная коморбидная патология у пациентов ХСН

Показатель	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Внебольничная пневмония, n (%)	41 (27,5%)	58 (50,7%)	50 (48%)
ХОБЛ, n (%)	40 (26,5%)	35 (30,7%)	30 (28,8%)
Бронхиальная астма, n (%)	7 (4,6%)	7 (6,1%)	5 (4,8%)
Перенесенная ТЭЛА, n (%)	5 (3,3%)	7 (6,1%)	7 (6,3%)
Хроническая ишемия головного мозга, в т.ч. ОНМК в анамнезе, n (%)	46 (30,7%)	22 (18,8%)	21 (20,6%)
Синдром обструктивного апноэ сна, n (%)	12 (7,7%)	13 (11,4%)	3 (2,8%)
Анемия легкой степени*, n (%)	20 (13,2%)	21 (18,4%)	26 (25%)†
СД 2 типа, n (%)	36 (24,2%)	40 (34,8%)	25 (23,8%)
Длительность СД, Ме [Q1;Q3] годы	10 [7,5; 14]	12 [8; 16]	9 [7; 13]
Заболевания щитовидной железы, n (%)	38 (25,3%)	25 (21,7%)	15 (14,4%)
Язвенная болезнь / хронический гастродуоденит, ремиссия	38 (25,3%)	33 (29%)	20 (19,1%)
Желчнокаменная болезнь, n (%)	20 (13,2%)	13 (11,4%)	8 (7,6%)
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	10 (6,6%)	8 (7%)	12 (11,1%)
Кардиальный фиброз печени, n (%)	0	2 (1,8%)	10 (9,5%)†‡
Мочекаменная болезнь/кисты почек, n (%)	40 (26,5%)	23 (22%)	26 (25%)
ХБП, n (%)	96 (63,7%)	71 (62,3%)	74 (71,1%)
СКФ _{СКД-EP1} , мл/мин/1,73 м ²	53 [41,2; 62]	48 [38,3; 63,8]	49 [38,8; 62,7]
Заболевания суставов и позвоночника, n (%)	30 (19,9%)	26 (23,1%)	20 (19,1%)
Количество коморбидных заболеваний, М±σ	6,28±2,0	6,74±2,0	6,34±2,2
Индекс коморбидности Charlson, Ме [Q1;Q3]	9 [7,6; 10,8]	9,6 [8; 11,1]	9 [7,6; 10,4]
Примечания: † — p<0,05 при сравнении с ХСНсФВ, ‡ — p <0,05 при сравнении с ХСНунФВ * Анемия определялась по уровню гемоглобина <130 г/л для мужчин и <120 г/л для женщин (ВОЗ, 2011 г.)			

Диагноз коморбидных состояний устанавливался на основании жалоб, анамнеза, медицинской документации о ранее установленных заболеваниях, а также данных лабораторных и инструментальных методов исследования на момент включения в исследование (Таблица 6).

Таблица 6 - Данные лабораторных исследований пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции

Показатель	ХСНсФВ	ХСНунФВ	ХСНнФВ
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,72 [4,37; 5,05]	4,44 [4,25; 5,01]	4,53 [4,18; 4,86]
Гемоглобин, г/л	138 [127; 146]	137 [120; 146]	133 [124; 144]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7 [5,7; 8,5]	7,1 [6,2; 8,8]	7,5 [5,8; 8,8]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	222 [186; 263]	200 [154; 243] †	213 [171; 264]
Креатинин, мкмоль/л	100,4 [88,2; 117]	111 [95,5; 135,6] †	116 [94,6; 134,4] †
СКФ, мл/мин/1,73м ²	53 [41; 62]	48 [38; 64]	49 [39; 63]
Азот мочевины, ммоль/л	7,2 [5,9; 8,5]	8,4 [6,9; 11,6] †	8,6 [6,2; 11,7] †
Калий, ммоль/л	4,6 [4,2; 4,8]	4,6 [4,2; 4,9]	4,8 [4,4; 5,51]
Натрий, ммоль/л	144 [141; 147]	143 [139; 147]	142 [138; 146]
АСТ, ЕД/л	27 [22; 32]	26 [20; 38]	25 [21; 34]
АЛТ, ЕД/л	22,5 [17; 32]	22,5 [16,8; 32,3]	20,5 [13,3; 30,7]
Общий билирубин, мкмоль/л	12,4 [9,2; 16,9]	15,2 [10,8; 24,3] †	19,3 [13,7; 27,6] †
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,3 [3,5; 5,4]	6,4 [5,2; 8,3]	7,9 [4,7; 12,1] †
Альбумин, г/л	42,2 [37,5; 43,4]	38,2 [33,7; 41,9] †	39,4 [36,2; 42,3]
Холестерин общий, ммоль/л	5,01 [3,9; 6,03]	4,2 [3,4; 5,2] †	4,04 [3,3; 5,05] †
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,21; 3,76]	2,55 [1,86; 3,22]	2,35 [1,88; 3,19] †
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,3; 6,9]	6,1 [5,6; 7,6]	6,2 [5,7; 7,2]
МНО	1,0 [0,94; 1,12]	1,07 [0,98; 1,23]	1,15 [1,01; 1,25]
Осмолярность плазмы, мосм/кг *	291 [284,7; 295,7]	289 [281,4; 296,3]	288,3 [280,3; 294,9]
Протеинурия, г/л	0,001 [0; 0,04]	0,015 [0; 0,118]	0,015 [0; 0,085]
Примечания: † — $p < 0,05$ при сравнении с ХСНсФВ, ‡ — $p < 0,05$ при сравнении с ХСНунФВ * Осмолярность рассчитывалась по формуле: Осмолярность = 2 x Na (ммоль/л) + Глюкоза (ммоль/л) + Азот мочевины (ммоль/л)			

В ряду ХСНсФВ-ХСНунФВ-ХСНнФВ наблюдалось прогрессивное увеличение признаков полиорганной дисфункции в виде нарастания уровня креатинина, азота мочевины, общего билирубина и МНО. 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.

Полиорганная дисфункция в рамках кардиоорганных синдромов

Кардиопульмональный синдром

КПС, диагностированный на основании клинико-рентгенологических признаков пневмонии, наблюдался у 151 (40,4%) пациента. Пациенты без признаков пневмонии вошли в группу сравнения (n=218). В группе с КПС преобладали пациенты ХСНунФВ, тогда как среди пациентов группы сравнения – ХСНсФВ. Доля больных с ФВ ЛЖ <40% была сопоставимой (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика пациентов ХСН с КПС и без него

Параметр	Пациенты с ХСН и КПС, n=151	Пациенты с ХСН без КПС, 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
ХСНсФВ, n (%)	46 (30,4%)	105 (48,2%)	0,02
ХСНунФВ, n (%)	48 (31,8%)	66 (30,3%)	
ХСНнФВ, n (%)	57 (37,7%)	47 (21,5%)	
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
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
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
СОЭ, мм/ч	19 [9; 40]	20 [14; 31]	0,914

По данным рентгенологического исследования у подавляющего числа пациентов пневмония была локализована в нижней доле правого или нижних долях обоих легких, что является типичным для пневмоний «застойного характера» и объясняется морфофункциональными особенностями 7-10 сегментов правого легкого. Средний балл по шкале CURB-65 составил 1,55±0,73 балла, что соответствует критериям нетяжелой пневмонии. Лишь у 3 пациентов с ФВ ЛЖ <40% имелись признаки тяжелой ВП, потребовавшей их госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Бактериологическое исследование мокроты позволило определить возбудителя и провести оценку антибиотикорезистентности у 37 (24,5%) 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.

Кардиоренальный синдром

Развитие кардиоренального синдрома (КРС), который был диагностирован на основании снижения СКФ_{СКД-ЕРІ} <60 мл/мин/1,73м², наблюдалось у 242 больных, что составило 65,6%. Степень тяжести КРС определялась исходя из расчетных показателей СКФ в соответствии с общепринятыми принципами оценки степени тяжести ХБП (Рисунок 3). Медиана СКФ_{СКД-ЕРІ} в когорте обследованных пациентов составила 51 [40,2; 62] мл/мин/1,73м².

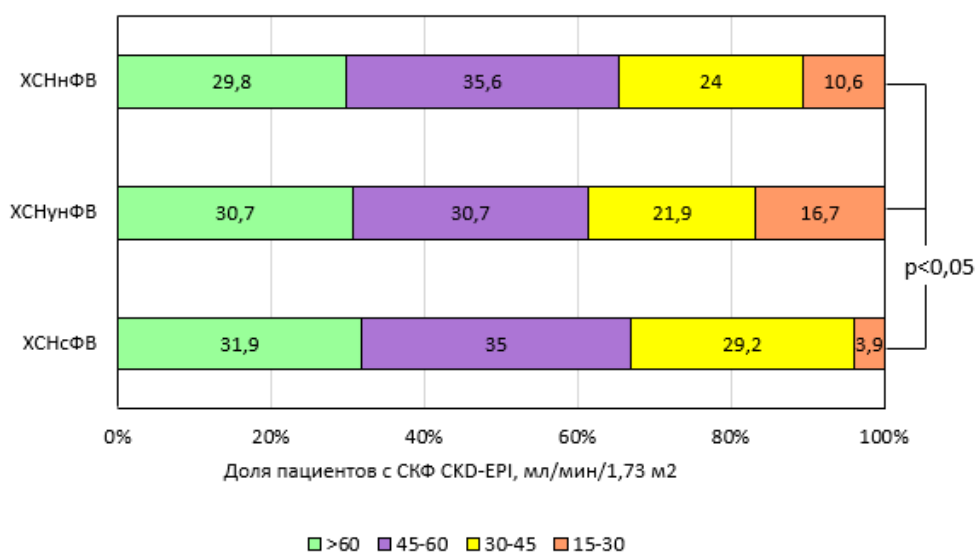


Рисунок 3 – Показатели СКФ у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции

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 8.

Таблица 8. 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	116 (48%)/126 (52%)	86 (68%) / 41 (32%)	0,007
ИМТ, кг/м ²	30 [25,7; 35,7]	30,5 [26,8; 35,7]	0,349
ХСНсФВ, n (%)	96 (40%)	55 (43,4%)	0,061
ХСНунФВ, n (%)	78 (32%)	36 (28,3%)	
ХСНнФВ, n (%)	68 (28%)	36 (28,3%)	
ГБ, n (%)	237 (97,9%)	113 (88,9%)	0,04
ОИМ в анамнезе, n (%)	120 (49,5%)	68 (53,5%)	0,583
ОНМК в анамнезе, n (%)	34 (14%)	12 (9,4%)	0,311

Продолжение таблицы 8

Постоянная форма 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-ЕРБ} , 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
Протеинурия, г/л	0,015 [0; 0,1]	0,001 [0; 0,015]	0,003

Пациенты, страдающие КРС, отличались значимо более пожилым возрастом, большей распространенностью ГБ и более высокими значениями гликированного гемоглобина. Полученные данные позволяют считать, что становление КРС у больных ХСН обусловлено не только нарушениями системной гемодинамики в рамках ХСН, но и комплексом локальных изменений в рамках гипертонической и диабетической нефропатии.

Сердечно-печеночный синдром

Диагностика сердечно-печеночного синдрома (СПС), в отличие от КПС и КРС, в повседневной клинической практике проводится весьма редко. Лабораторные критерии СПС были выявлены у 160 (43,4%) пациентов: у 87 (54,4%) присутствовал синдром холестаза, у 64 (40%) - цитолитический синдром, у 24 (15%) – их сочетание (Рисунок 4).

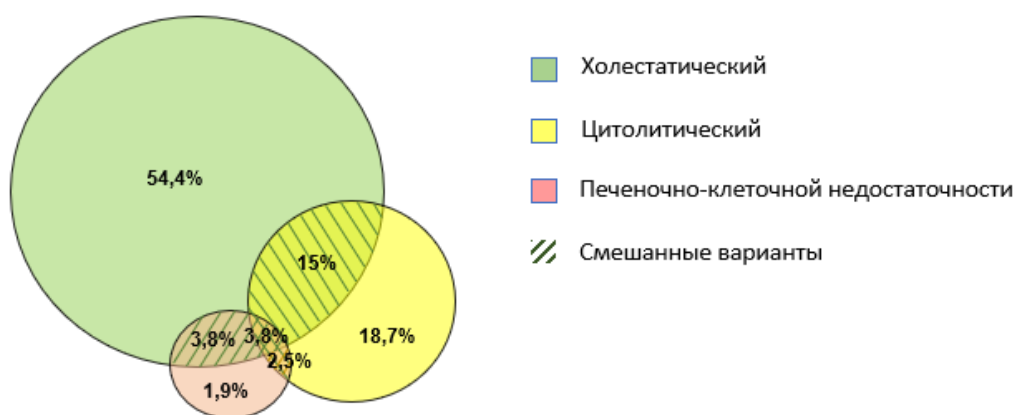


Рисунок 4 – Лабораторные типы сердечно-печеночного синдрома у больных ХСН

Клиническая характеристика пациентов с СПС и без него представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика 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	88 (55%) / 72 (45%)	87 (42%) / 122 (58%)	0,094
ИМТ, кг/м ²	30 [25,8; 35,6]	31,6 [27,3; 37,1]	0,153
Асцит, n (%)	30 (18,8%)	7 (3,3%)	0,0001
Анасарка, n (%)	29 (18,1%)	7 (3,3%)	0,03
ХСНсФВ, n (%)	40 (25%)	111 (53,1%)	0,012
ХСНунФВ, n (%)	62 (38,8%)	52 (24,9%)	
ХСНнФВ, n (%)	58 (36,2%)	46 (22%)	
СД 2 типа, n (%)	53 (29,4%)	59 (31,2%)	0,769
Желчнокаменная болезнь, 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
Гамма-ГТП, 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
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
СКФС _{КД-ЕР1} , 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

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. При этом больные в группах были сопоставимы по полу, ИМТ, ФК и стадиям ХСН, частоте встречаемости СД, НАЖБП и патологии желчевыводящих путей.

Кардиогепаторенальный синдром

Анализ распространенности синдромов полиорганной дисфункции показал, что у значительной части пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункцией имелось сочетание нескольких кардиоорганных синдромов. В 15,2% случаев наблюдалось сочетание КПС, КРС и СПС. Сочетание СПС и КРС встречалось у 40% пациентов в группах с любой степенью систолической дисфункции (Рисунок 5).

Столь частое сочетание печеночно-почечной дисфункции у больных с ХСН, по-видимому, не является случайным, что позволило нам предложить концепцию кардиогепаторенального синдрома (КГРС), как более масштабного проявления межорганых взаимодействий.

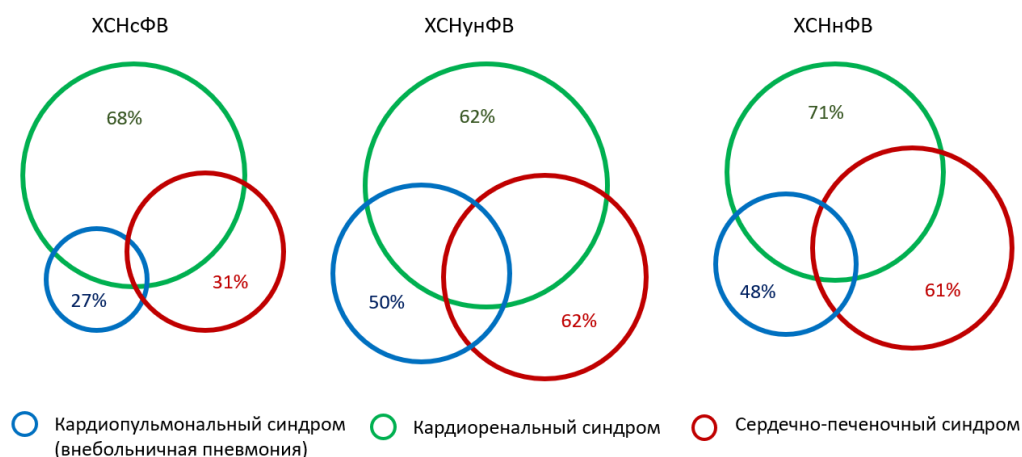


Рисунок 5 - Распространенность кардиоорганых синдромов у больных ХСН

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 (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR - 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. На основании медианных значений 11,4 балла выделено две группы – с высоким и низким уровнем индекса MELD-XI.

Группа с высокими значениями индекса MELD-XI расценивалась как группа пациентов с КГРС. Пациенты в группе высоких значений шкалы MELD-XI отличались значимо более низкими показателями ФВ ЛЖ, более тяжелым клиническим течением ХСН (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с КГРС и ХСН без КГРС

Параметр*	Пациенты с КГРС n=180	Пациенты 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 (37%)/120 (63%)	0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	29,1 [25,8; 34,7]	31,5 [26,6; 36,3]	0,246
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q1; Q3]	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%)	

Продолжение таблицы 10

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
ОИМ в анамнезе, n (%)	86 (47,8%)	105 (55,6%)	0,308
НРС, n (%), в т.ч. Постоянная ФП	137 (76,1%) 87 (42,3%)	110 (58,2%) 43 (23,8)	0,009 0,028
СД 2 типа, n (%)	53 (29,4%)	59 (31,2%)	0,848
Желчнокаменная болезнь, n (%)	22 (12,5%)	22 (11,7%)	0,896
НАЖБП, n (%)	12 (6,7%)	20 (10,5%)	0,362
Анемия, n (%)	43 (23,9%)	34 (17,9%)	0,342
ФВ ПЖ, %	54 [49; 58]	57 [52;64]	0,063
СДЛА, мм рт.ст.	39 [25;49]	30 [21;44]	0,02
dНПВ, мм	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 [107,8; 139,9]	94,7 [86; 108,7]	0,0003
СКФ _{СКД-ЕР} , 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
ЛПНП, ммоль/л	2,35 [1,8;2,9]	2,89 [1,85;3,6]	0,049
МНО	1,14 [0,97;1,47]	1,01 [0,94;1,16]	0,008
MELD-XI, баллы	13,5 [12,4; 15,9]	8,7 [7,1;10,1]	0,0001
*Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1; Q3], если не указано иное			

Пациенты с КГРС отличались более тяжелыми клиническим проявлениями ХСН в виде ПБ-III ст. по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко и выраженным отечным синдромом (асцит, анасарка), что требовало большей частоты применения петлевых диуретиков.

В связи с тем, что ГБ, ожирение, СД 2 типа и дислипидемия, широко распространенные среди пациентов в нашем исследовании, являются доказанными факторами риска НАЖБП, требовалось исключение данной патологии, как причины высоких значений индекса MELD-XI. Для этого 40 пациентам с высокими баллами MELD-XI с использованием специализированного программного обеспечения Tissue Composition Module QCT Pro (MindwaysSoftware, США) проведена компьютерная обработка изображений печени, полученных при мультиспиральной томографии. Не выявлено соответствия рентгенологической плотности печени пациентов параметрам шаблона «стеатоз печени».

С целью определения влияния различных показателей на повышение индекса MELD-XI у больных с ХСН нами был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ, по результатам которых было доказано, что принадлежность к мужскому полу и клинические признаки ПБ-III стадии ХСН по Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко значимо увеличивали риски увеличения индекса MELD-XI (OR 2,18, 95% ДИ 1,125-4,22, $p = 0,021$ и OR 1,96, 95% ДИ 1,169-

3,29, $p = 0,011$, соответственно). При этом влияние величин ФВ ЛЖ и СДЛА оказалось незначимым.

На основании данных исследований можно сделать вывод, что значения шкалы MELD-XI > 11,4 балла следует рассматривать как диагностический критерий полиорганной печеночно-почечной дисфункции – КГРС, и как суррогатный критерий оценки степени тяжести ХСН.

Особенности микрогемодинамики у пациентов с кардиопульмональным и кардиогепаторенальным синдромами

Для изучения влияния кардиоорганных синдромов на показатели микрогемодинамики проведена сравнительная оценка параметров МКЦ у больных с таковыми и без них (Рисунок 6).

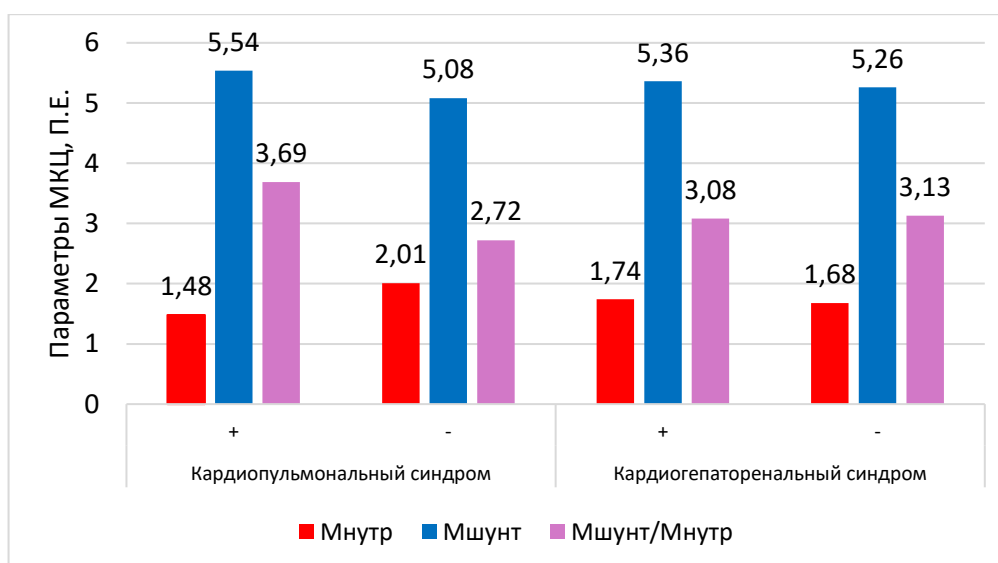


Рисунок 6 – Показатели МКЦ у пациентов с кардиопульмональным и кардиогепаторенальным синдромом

Анализ тканевого кровотока показал, что развитие кардиоорганных синдромов: КПС и КГРС сопровождалось некоторым снижением эффективности тканевой перфузии без значимых изменений основного показателя микроциркуляции.

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

Биохимические маркеры миокардиального стресса, воспаления и фиброза у больных ХСН с кардиоорганными синдромами

Полиорганная дисфункция в виде кардиопульмонального синдрома, СПС, КРС и КГРС у больных ХСН не оказывала значимого влияния на уровни изучаемых биомаркеров. Исключение

составил лишь гаптоглобин, концентрация которого была значимо ниже у пациентов с КПС (Рисунок 7).

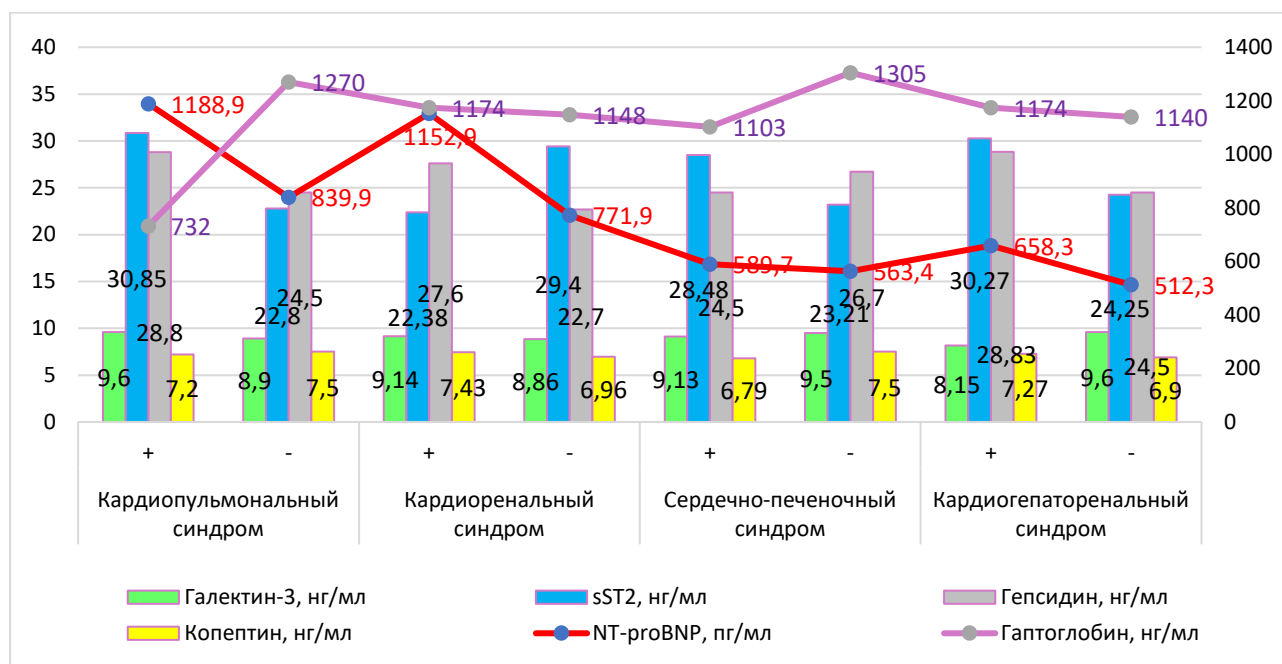


Рисунок 7 – Концентрации биомаркеров у больных ХСН с кардиоорганными синдромами

Патогенетическая роль и прогностическая ценность гаптоглобина требует дальнейшего изучения, однако анализ полученных нами данных позволяет предполагать, что при хроническом течении ХСН его концентрация (как и других провоспалительных маркеров) увеличивается в рамках общих патогенетических механизмов хронического «метаболического» воспаления [Castillo E.C., 2020], а при острых процессах (пневмония, инфаркт миокарда) его уровень снижается, вероятно, вследствие повышенного потребления.

Таким образом, ни одна из изученных биологически активных молекул не может рассматриваться как универсальный маркер полиорганной дисфункции у больных ХСН или как ее дополнительный диагностический критерий. Однако следует учитывать, что наличие КПС, КРС, СПС и КГРС ассоциировано с более высокими концентрациями NT-proBNP у пациентов ХСН с любой степенью систолической дисфункции.

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 миокарда, ткани печени и почек (Рисунок 8).

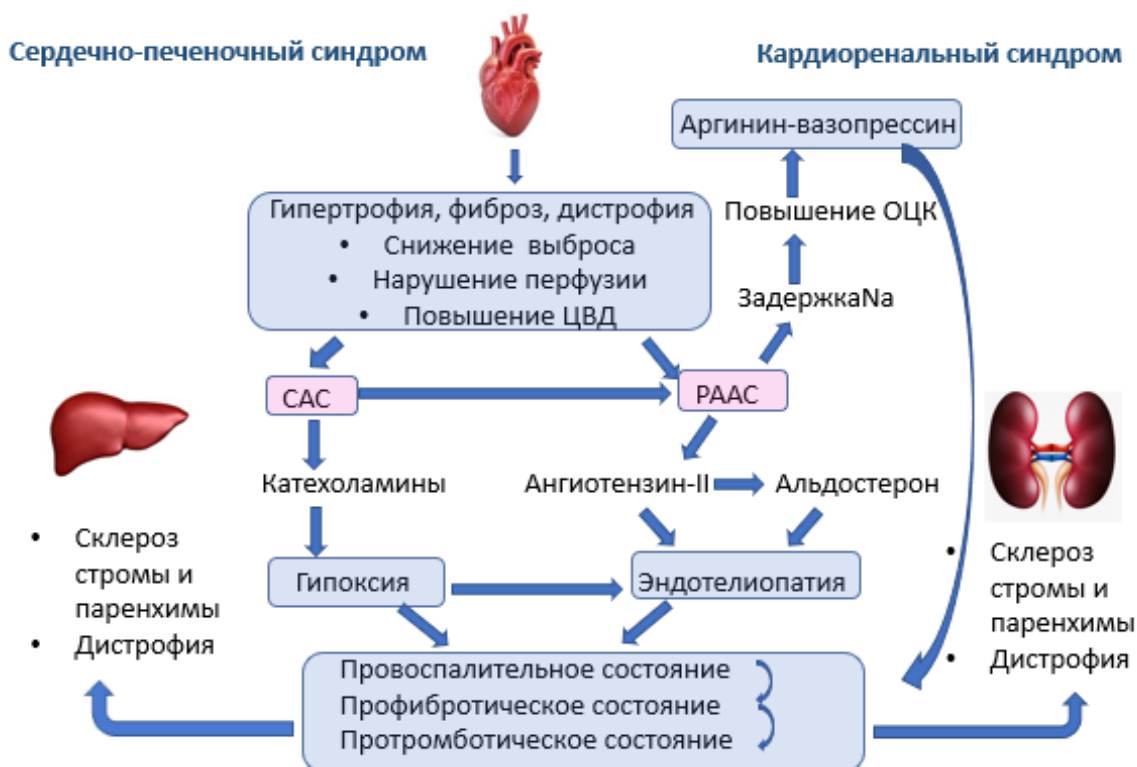


Рисунок 8 - Гипотеза развития кардиогепаторенального синдрома у больных ХСН (авторский)

Эти параллельно протекающие процессы приводят к формированию почечно-печеночной дисфункции, обозначаемой как кардиогепаторенальный синдром, в рамках оси «сердце-печень-почки».

Выживаемость у больных ХСН с разной степенью систолической и полиорганной дисфункции. Предикторы неблагоприятного прогноза

В проспективной фазе нашего исследования был проведен анализ 36-месячной выживаемости больных с разной степенью систолической дисфункции. Нам удалось оценить показатели отдаленного прогноза у 223 пациентов (91 пациент с ХСНсФВ, 69 – с ХСНунФВ, 63 – с ХСНнФВ).

В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин, которая в обследованной когорте составила 33,1% - 77 пациентов. Относительно высокие показатели годичной и трехлетней смертности могут быть связаны 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.

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 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 несердечных причин.

Показатели трехлетней выживаемости значительно различались у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции (Рисунок 9).

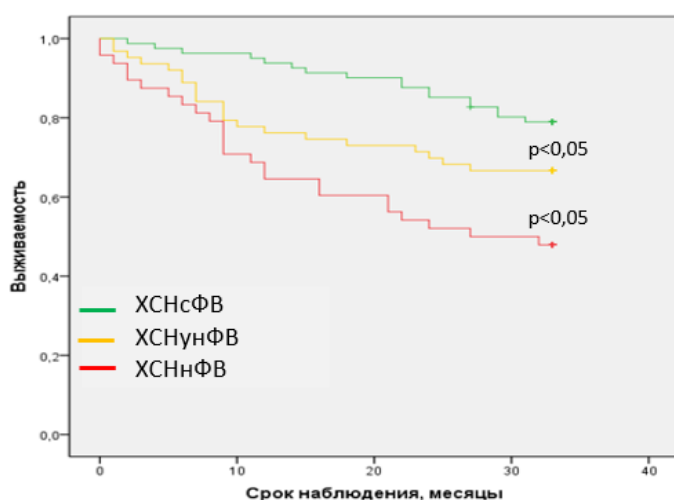


Рисунок 9 – Кривые Каплана-Майера 36-месячной выживаемости больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции (log-rank тест)

Выживаемость пациентов с ХСНсФВ составила 77,6%, ХСНунФВ – 58%, ХСНнФВ – 48,7% ($p < 0,05$). 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.

Сравнительный анализ клинико-антропометрических и инструментально-лабораторных данных показал, что пациенты, достигшие конечной точки, характеризовались значимо более старшим возрастом, более высоким ФК по NYHA, они значимо чаще имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе и пневмонию на момент включения в исследование, а также отличались большим общим числом кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний. Значимых различий терапии, получаемой пациентами, достигшими и не достигшими конечной точки, на проспективном этапе исследования, выявлено не было.

Для определения влияния КПС на отдаленный прогноз методом logrank test был проведен анализ кривых Каплана-Майера, который показал, что годовая выживаемость пациентов,

перенесших ВП, составила 72,4%, а без ВП – 92,8% ($p < 0,001$), а трехлетняя – 55,1% и 78,6% соответственно ($p = 0,0004$) (рисунок 10 А).

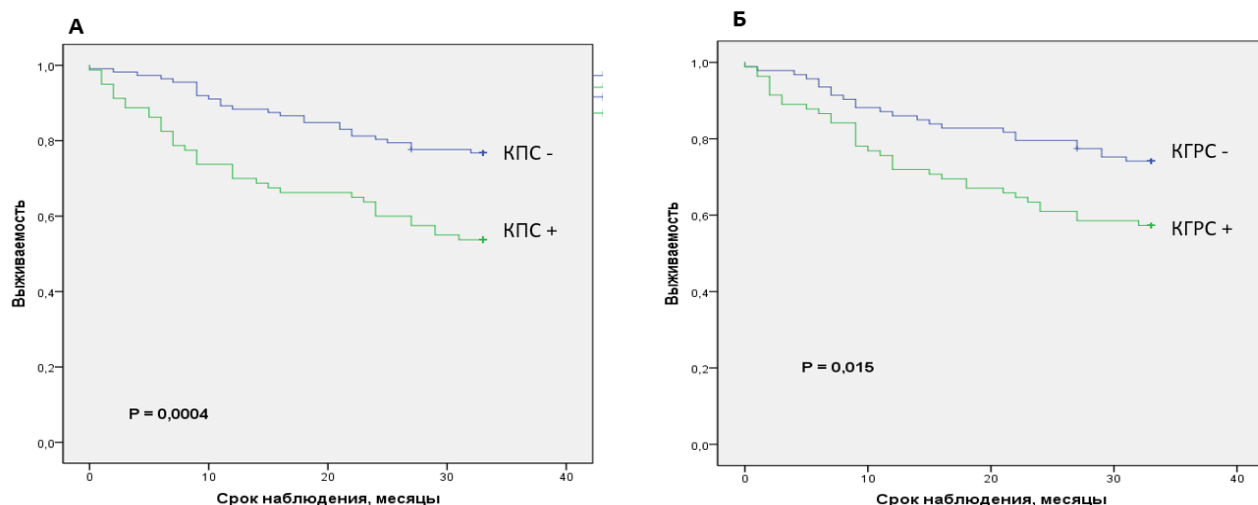


Рисунок 10 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов ХСН в зависимости от наличия кардиопульмонального (А) и кардиогепаторенального (Б) синдромов (для оценки различий использовался logrank test)

Полученные данные позволяют рассматривать КПС, как потенциальный фактор неблагоприятного прогноза у больных с ХСН.

Показатели индекса MELD-XI у пациентов, достигших конечной точки, составили 12,2 [9,7; 15,1] балла, что было значимо выше, чем у выживших – 10,6 [8,2; 12,8] балла ($p = 0,001$). 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 примерно совпадало с медианными значениями индекса MELD-XI в изучаемой когорте больных с ХСН, являющимися пороговыми для постановке диагноза КГРС. 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, $p < 0,01$).

Для определения влияния КГРС на отдаленный прогноз был проведен анализ кривых Каплана-Майера, который показал, что трехлетняя выживаемость в группе пациентов со значениями шкалы MELD-XI $> 11,4$ балла составила 50,6%, а при MELD-XI $< 11,4$ балла – 69,1% ($p = 0,015$) (рисунок 10Б).

Таким образом, значения индекса MELD-XI >11,4 баллов, принятые нами в качестве диагностических критериев КГРС в рамках полиорганной печеночно-почечной дисфункции, могут расцениваться как проявление истощения функционального резерва обоих органов и являются надежными предикторами летального исхода, независимыми от величины ФВ, пола и возраста у госпитализированных пациентов с ХСН.

В соответствии с задачами нашего исследования был проведен сравнительный анализ уровней изучаемых биомаркеров у пациентов, достигших и не достигших конечной точки (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительный анализ концентраций биомаркеров у пациентов с ХСН, достигших и не достигших конечной точки

Показатель	Достижение конечной точки		p
	Нет (n=146)	Да (n=77)	
NT-proBNP, пг/мл	468,1 [203,2;1142,4]	987 [421,7;2365]	0,002
Копептин, 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 группах с любой степенью систолической дисфункции.

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. Наиболее значимые ФР развития неблагоприятных исходов в течение 36±3 мес наблюдения, выделенные по результатам однофакторного регрессионного анализа, были включены в многофакторный регрессионный анализ (Таблица 12).

Таблица 12 – 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 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 (пороговое значение $p > 23\%$)

e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828,

$X_{ВП} = 1$ при наличии у пациента внебольничной пневмонии 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).

По результатам ROC-анализа AUC модели составил 0,845. Чувствительность составила 77,1%, специфичность – 77,3%, диагностическая эффективность – 77,3%.

Показательно, 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.

Кластеры больных ХСН

Результаты большого количества исследований показали, что кластеризация является надежным подходом для выявления фенотипов ХСН. Однако до настоящего времени единственной универсальной константой, используемой фенотипирования, остается величина ФВ ЛЖ. В нашем исследовании методом неконтролируемой кластеризации с использованием клинико-anamnestических, антропометрических и функциональных характеристик, выделено 3 фенотипические группы, данные о которых представлены в виде тепловой карты (Рисунок 11).

	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%
КПС	30%	41,4%	51,6%
Бронхиальная астма	6%	8,57%	3,23%
ХОБЛ	34%	27,1%	27,4%
Анемия	10%	11%	41,1%

Рисунок 11 – Фенотипические кластеры больных ХСН

В кластере 1 (n=50; 27,4%) преобладали 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]. 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 – 78 [71,3; 82] лет с высоким бременем коморбидных заболеваний, из которых частыми кардиальными коморбидными патологиями являлись ГБ (98,6%) и ИБС (97,1%), из некардиальных – ХБП со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², наблюдаемая у 100% пациентов. Медианное значение СКФ было равно 46 [39,1; 53,7] мл/мин/1,73 м², в связи с чем данный фенотип был обозначен как «**кардиоренальный**». Медиана ФВ ЛЖ в данной фенотипической группе 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 отличались тяжелым течением ХСН в виде IIБ-III стадии ХСН с явлениями асцита и анasarки 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. У 51,6% пациентов был диагностирован КПС, у 92% - КРС, у 75,8% – СПС, почти в 70% случаев – КГРС. В 41,1% случаев была диагностирована анемия. С учетом всех выявленных особенностей данный фенотип обозначен как «тяжелая ХСН с полиорганной дисфункцией» (Рисунок 12).

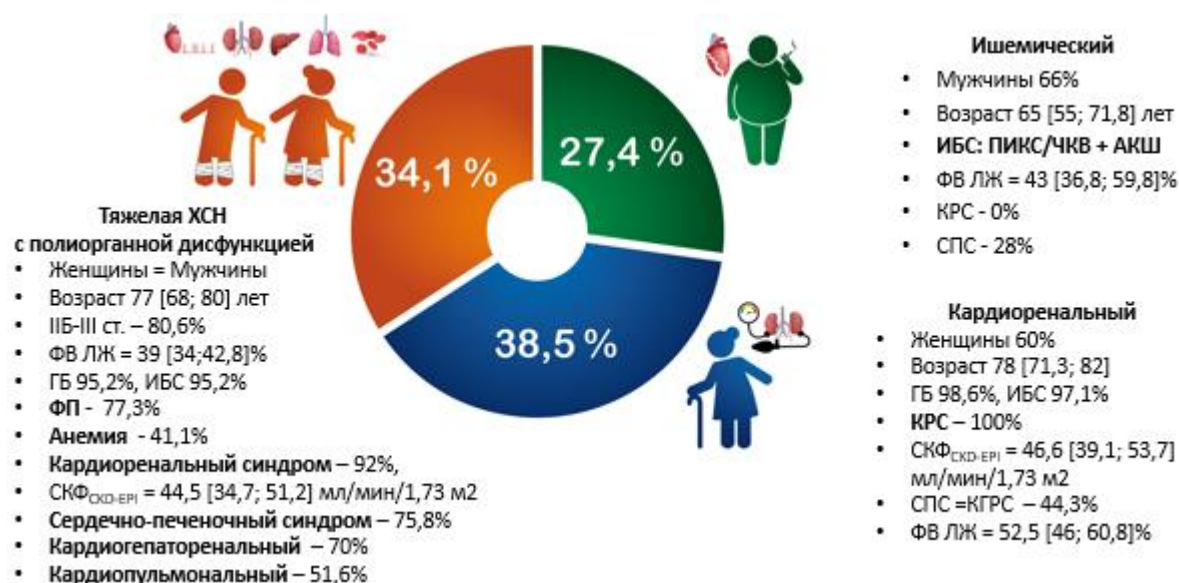


Рисунок 12. Фенотипические кластеры больных ХСН

При оценке профиля кардиобиомаркеров у больных кластера 3 выявлены более высокие концентрации NT-proBNP, sST2 и гепсидина (Таблица 13). Однако уровня статистической значимости достигли лишь различия уровня NT-proBNP (p <0,001). Значимых различий других биомаркеров между кластерами выявлено не было.

Таблица 13 – Значения уровня биомаркеров в 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

Таким образом, у пациентов 3 кластера были выявлены более выраженные структурно-функциональными нарушения сердечно-сосудистой системы, признаки полиорганной

дисфункции и высокие уровни биомаркеров. 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.

В связи с тем, что при сравнении различных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов 3 кластера были выявлены множественные факторы риска неблагоприятного исхода, для подтверждения их негативной предикторной роли была проведена оценка выживаемости пациентов в кластерах (Рисунок 13).

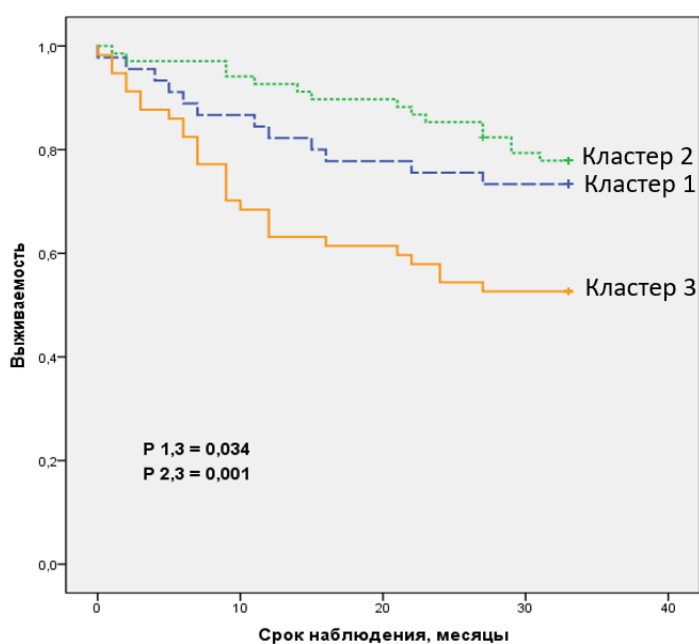


Рисунок 13 – Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов ХСН разных фенотипических кластеров (для оценки различий использовался logrank test)

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 (OR: 2,985, 95% ДИ: 1,345 – 6,624, $p = 0,007$).

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 ХСНунФВ.

2. Установлено, что индекс MELD-XI может использоваться как простой индикатор печеночно-почечной дисфункции у больных ХСН по всему спектру фракции выброса левого желудочка. Уровень MELD-XI > 11,4 баллов следует расценивать как диагностический критерий кардиогепаторенального синдрома и как дополнительный ФР 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, $p=0,039$), пневмония, диагностированная на момент включения в исследование (OR 3,09, 95% ДИ 1,13-8,5, $p=0,028$), анемия (OR 3,18, 95% ДИ 1,003-10,1, $p=0,049$), концентрация 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 ХСН кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, клинико-anamнестических 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 2,9856 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 формулам СКД-EPI, 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 персонифицированных подходов к терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Влияние терапии периндоприлом на показатели структурного и функционального ремоделирования сердца у больных с хроническими постинфарктными аневризмами / **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков // XII конгресс по Сердечной недостаточности (сборник тезисов). – С. 28 9-10 декабря (Россия, Москва, 2016).

2. Кардиоренальный синдром у больных ХСН II-IV ФК NYHA / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Казадаева, [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2018. Новые технологии – в практику здравоохранения. Материалы конгресса. - С. 16, 25-28 сентября 2018 (Россия, Москва, 2018).

3. Распространенность ОПП в случайной выборке больных с декомпенсацией ХСН IIА-IIВ стадии» / С.К. Столбова, **Н.А. Драгомирецкая** // 7-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы 19-20 октября 2018» (сборник тезисов). - С. 99-100 (Россия, Самара, 2018).

4. Клинико-демографические предикторы острого почечного повреждения (ОПП) у больных с ХСН IIА- IIВ стадии на фоне ИБС и ГБ / **Н.А. Драгомирецкая**, С.К. Столбова, Е.В. Штемпелевская, А.А. Абрамова // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2018» (электронный сборник тезисов) 14-15 декабря (Россия, Москва, 2018) - URL: <https://congress.ossn.ru/events/thesis/kliniko-demograficheskie-prediktory-ostrogo-pochecnogo-povrezhdeniya-opp-u-bolnykh-s-khsn-ii-a-ii-b-s>.

5. Клинико-демографические предикторы сердечно-печеночного синдрома и острого почечного повреждения у больных с декомпенсацией ХСН / С.К. Столбова, **Н.А. Драгомирецкая** // Всероссийская научно-практическая студенческая конференция с международным участием «Медицинская весна – 2019» (сборник тезисов) - С. 157-158, 27-28 февраля (Россия, Москва, 2019).

6. Clinical and demographic predictors of cardiohepatic syndrome and acute kidney injury in patients with decompensated heart failure / S. Stolbova, V. Podzolkov, N. **Dragomiretskaya**, E. Shtempelevskaya // ESC Preventive Cardiology (Formerly EuroPrevent) 2019 (электронный сборник тезисов). - URL: <https://esc365.escardio.org/Congress/EuroPrevent-2019/Poster-Session-3-Chronic-Heart-Failure/190767-clinical-and-demographic-predictors-of-cardiohepatic-syndrome-and-acute-kidney-injury-in-patients-with-decompensated-heart-failure#abstract>. (Португалия, Лиссабон, 2019)
7. Galectin-3 levels in patients with congestive heart failure NYHA III-IV and chronic kidney disease / V. Podzolkov, N. **Dragomiretskaya**, A. Kazadaeva, [et al.]. // Journal of Hypertension. - 2019. – V. 37. – Issue. – P. e200. DOI: 10.1097/01.hjh.0000572576.82893.b7
8. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с ХСН II–IV ФК NYHA / С.К. Столбова, Ю.Г. Беляев, **Н.А. Драгомирецкая** // Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» // Кардиология. 2020. - №1. – С. 112-113. (Москва, Россия, 2019 г.). DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n995
9. Показатели уровней галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV ФК NYHA и хронической болезнью почек (ХБП) / А.В. Казадаева, А.В. Толмачева, И.С. Русинов, **Н.А. Драгомирецкая** // Всероссийская научно-практическая конференция «Медицинская весна – 2020» (сборник тезисов) - С. 82-83. (Москва, Россия, 2020 г.).
10. Значение неинвазивных методов определения плотности печени в оценке полиорганных нарушений у больных с ХСН / С.К. Столбова, **Н.А. Драгомирецкая** // Всероссийская научно-практическая конференция «Медицинская весна – 2020» (сборник тезисов) - С. 505-506. (Москва, Россия, 2020 г.).
11. Возможности применения индексов фиброза в оценке плотности печени у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) / С.К. Столбова, **Н.А. Драгомирецкая** // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы XXV ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня». – 2020. - Том 30. - №1. - Приложение №55. - С.48. (Москва, Россия, 2020 г.).
12. 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. [**Scopus**]
13. Ассоциации уровней NT-проBNP 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. [**Scopus**]

14. 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. – №5. – С. 90–99. [**Scopus**]
15. Impact of haptoglobin serum level on blood biochemical parameters in patients with chronic heart failure (CHF) / V. Podzolkov, **N. Dragomiretskaya**, I. Beliaev, A. Kazadaeva // **European Journal of Heart Failure**. – 2020. – Volume 22. – Suppl. 1. URL: <https://esc365.escardio.org/Congress/222912-impact-of-haptoglobin-serum-level-on-blood-biochemical-parameters-in-patients-with-chronic-heart-failure-chf>.
16. Hepcidin levels and MELD-XI score in patients with decompensated chronic heart failure with different left ventricular ejection fraction values /S. Stolbova, **N. Dragomiretskaya**, V. Podzolkov // **European Journal of Heart Failure**. – 2020. – Volume 22. – Suppl. 1. URL: <https://esc365.escardio.org/Congress/222521-hepcidin-levels-and-meld-xi-score-in-patients-with-decompensated-chronic-heart-failure-with-different-left-ventricular-ejection-fraction-values>.
17. Влияние уровня гаптоглобина на клинико-биохимические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Г. Беляев, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Казадаева, В.И. Подзолков // **Кардиологический вестник**. - 2020. - Т. 15. № S. - С. 62.
18. Оценка основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) / Ю.Г. Беляев, **Н.А. Драгомирецкая**, Е.Е. Быкова, В.И. Подзолков // **Российский национальный конгресс кардиологов 2020 (сборник тезисов)** - С. 738. (онлайн, 2020).
19. Гепсидин-25 и индексы фиброза печени (ИФП) как маркеры сердечно-печеночного синдрома у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) / С.К. Столбова, **Н.А. Драгомирецкая**, И.С. Русинов, В.И. Подзолков // **Российский национальный конгресс кардиологов 2020. «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения» (сборник тезисов)** - С. 714. (онлайн, 2020).
20. Оценка влияния различных клинико-лабораторных параметров на показатели сывороточного гепсидина-25 у больных с разными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН) / **Н.А. Драгомирецкая**, С.К. Столбова, Н.А. Дружинина, [и др.] // **Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020» (сборник тезисов)** - С. 55-56. (Россия, Москва, 2020).
21. Оценка основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН) методом лазерной

доплеровской флоуметрии (ЛДФ) / Ю.Г. Беляев, **Н.А. Драгомирецкая**, З.Б. Джафарова, В.И. Подзолков // Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020» (сборник тезисов) - С. 57. (Россия, Москва, 2020).

22. Взаимосвязи уровня копептина и показателей центральной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) / Ю.Г. Беляев, И.В. Русинов, **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца», 2021 (сборник тезисов) - С. 85. (Россия, Санкт-Петербург, 2021).

23. Новые клиничко-лабораторные ассоциации печеночной коагулопатии у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) / **Н.А. Драгомирецкая**, С.К. Столбова, А.В. Толмачева, [и др.] // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца», 2021 (сборник тезисов) - С. 243. (Россия, Санкт-Петербург, 2021).

24. 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.7. - №5. - С. 674-682. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05. [Scopus, Web of Science].

25. Дисбаланс нейрогормональных систем у больных с тяжелой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), протекающей с явлениями асцита / **Н.А. Драгомирецкая**, Ю.С. Кучерова, А.В. Толмачева, [и др.] // IX Евразийский конгресс кардиологов, 2021 (сборник тезисов). - С. 39-40. (онлайн, 2021).

26. Уровни гаптоглобина и показатели микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) / Ю.Г. Беляев, **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков // IX Евразийский конгресс кардиологов, 2021 (сборник тезисов). - С. 44. (онлайн, 2021).

27. 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. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2989 [Scopus]

28. Влияние застойной пневмонии на показатели биомаркеров ХСН / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, Ю.С, Кучерова // Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (сборник тезисов) - С. 620. (Россия, Санкт-Петербург, 2021).

29. Оценка основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) / Ю.Г. Беляев, **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков //

Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (сборник тезисов). - С. 652. (Россия, Санкт-Петербург, 2021).

30. Активность нейрогормональных систем натрийуретических пептидов и аргинин-вазопрессина при хронической сердечной недостаточности / **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков, Ю.Г. Беляев, А.В. Беляков // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет (сборник тезисов) - С. 531. (Россия, Казань, 2022).

31. Гендерные особенности биомаркеров миокардиального стресса и фиброза при хронической сердечной недостаточности / **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков, А.В. Толмачева, [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет (сборник тезисов). - С. 546. (Россия, Казань, 2022).

32. Роль копептина в патогенезе микроциркуляторной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков, Ю.Г. Беляев, А.В. Беляков // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет (сборник тезисов) - С. 593. (Россия, Казань, 2022).

33. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Казадаева, [и др.] // **Рациональная фармакотерапия в Кардиологии**. – 2022. – №2. – С.153-159. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-04 [**Scopus, Web of Science**]

34. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3 / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Казадаева, [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. - №4. - С.73-78. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4957 [**Scopus**]

35. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов в становлении дисфункции миокарда правого и левого желудочков у пациентов из группы высокого риска / В.И. Подзолков, Д.Д. Ванина, А.Е. Покровская, **Н.А. Драгомирецкая**, В.В. Козлов // **Кардиология**. – 2022. – Т.62. - №11. – С.26-32. DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2154 [**Scopus**]

36. 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. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919 [**Scopus, Web of Science**]

37. Показатели отдаленной выживаемости и кардиомаркеры у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева // Кардиологический вестник. - 2023. - Т. 18. - № 2-2. С. 115-116.
38. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка - предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции / В.И. Подзолков, Т.И. Ишина, И.Д. Медведев, М.В. Ветлужская, **Н.А. Драгомирецкая**, А.С. Яснева // Российский кардиологический журнал. 2023. - Т. 28. - № 7. - С. 100-108.
39. Внебольничная пневмония как фактор неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью / **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, И.И. Шведов, [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2023 (сборник тезисов) - С. 401. (Россия, Москва, 2023)
40. Мультимаркерный подход к оценке отдаленного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью / **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, И.И. Шведов, [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2023 (сборник тезисов). - С. 650. (Россия, Москва, 2023)
41. Значение индекса MELD-XI в качестве маркера отдаленного прогноза у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, М.В. Ветлужская, [и др.] // V Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023» (сборник тезисов) - С. 17-18. (онлайн, 2023)
42. 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. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3042 [Scopus, Web of Science]
43. 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. DOI: 10.32000/2072-1757-2024-3-48-56
44. 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. [Scopus]
45. Фенотипические кластеры у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка: фокус на коморбидность / **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, А.А. Иванников // Кардиология. – 2024. - №5. – с. 62-63. DOI: 10/18087/cardio.2024.5.n2657.

46. Фенотипирование и биопротипирование у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса / **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, А.А. Иванников // Кардиология. – 2024. - №5. – с. 63-64. DOI: 10/18087/cardio.2024.5.n2657
47. 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 // **Свидетельство о регистрации базы данных, 24.05.2024. Заявка №2024621949 от 15.05.2024.** / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, З.Б. Джафарова. – 1 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – area under curve – площадь под кривой	МЖП – толщина межжелудочковой
BNP – мозговой натрийуретический пептид	перегородки в диастолу
CURB-65 – шкала оценки тяжести пневмонии	МКЦ – микроциркуляция
dНПВ – диаметр нижней полой вены	МНО – международное нормализованное
Kv -коэффициент вариации	отношение
MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease	Мнутр. – нутритивный компонент показателя
excluding INR) – модель конечных стадий	микроциркуляции
заболеваний печени, исключая МНО	Мшунт. – шунтовой компонент показателя
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент	микроциркуляции
мозгового натрийуретического пептида	НАЖПБ – неалкогольная жировая болезнь
NYHA – New-York Heart Association (Нью-	печени
Йоркская кардиологическая ассоциация)	ОИМ – острый инфаркт миокарда
sST2 – растворимый белок подавления	ОНМК – острое нарушение мозгового
онкогенности, кодируемого геном 2	кровообращения
OR (odds ratio) – отношение шансов	П.Е. – перфузионные единицы
RR (risk ratio) – отношение рисков	ПЗР ЛП – передне-задний размер левого
VExUS (Venous Excess UltraSound) –	предсердия
протокол ультразвуковой диагностики	ПМ – показатель микроциркуляции
венозного застоя	ПТИ – протромбиновый индекс
σ – среднеквадратическое отклонение	СД – сахарный диабет
колебаний перфузии	СДЛА – систолическое давление в легочной
Ад – амплитудный показатель дыхательного	артерии
частотного диапазона	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АЛТ – аланинаминотрансфераза	СПС – сердечно-печеночный синдром
Ам – амплитудный показатель миогенного	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
частотного диапазона	УО – ударный объем
Ан – амплитудный показатель нейрогенного	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
частотного диапазона	ФВ ПЖ – фракция выброса правого
Ас – амплитудный показатель кардиального	желудочка
частотного диапазона	ФК – функциональный класс
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ФП – фибрилляция предсердий
Аэ – амплитудный показатель	ХБП – хроническая болезнь почек
эндотелиального частотного диапазона	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь
БА – бронхиальная астма	легких
ВП – внебольничная пневмония	ХСН – хроническая сердечная
ДИ – доверительный интервал	недостаточность
ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ в диастолу	ХСНнФВ – хроническая сердечная
ИБС – ишемическая болезнь сердца	недостаточность с низкой фракцией выброса
ИМТ – индекс массы тела	левого желудочка ($\leq 40\%$)
КГРС – кардиогепаторенальный синдром	ХСНсФВ – хроническая сердечная
КДО – конечно-диастолический объем	недостаточность с сохранной фракцией
КДР – конечно-диастолический размер	выброса левого желудочка ($\geq 50\%$)
КМП – кардиомиопатия	ХСНунФВ – хроническая сердечная
КПС – кардиопульмональный синдром	недостаточность с умеренно сниженной
КРС – кардиоренальный синдром	фракцией выброса (41-49%)
КСО – конечно-систолический объем	ШОКС – шкала оценки клинического
КСР – конечно-систолический размер	состояния
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия	ЭКГ – электрокардиограмма
ЛЖ – левый желудочек	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛП – левое предсердие	