

ТРУСОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И МИОКАРДИАЛЬНОГО
ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Щукин Юрий Владимирович

Официальные оппоненты:

Максимов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Олейников Валентин Эливич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Терапия» Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Защита диссертации состоится «24» декабря 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2025>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, характеризующийся значительной заболеваемостью и смертностью. Во всем мире ХСН страдает более 64 миллионов человек или 1-2% взрослого населения. Распространенность ХСН имеет тенденцию к росту, снижая качество жизни пациентов. Поэтому попытки снизить социальное и экономическое бремя сердечной недостаточности стали одним из главных приоритетов здравоохранения [R. A. Fletcher et al., 2024; T. Yan et al., 2023; G. Savarese et al., 2023; C. W. Tsao et al., 2018; H. Wang et al., 2020].

В Российской Федерации распространенность ХСН в течение последних 20 лет увеличилась с 6,1 до 8,2%. По результатам исследования ЭПОХА–ХСН общая смертность пациентов с ХСН I–II функциональных классов (ФК) составила 4,8% в год, а пациентов с III–IV ФК – 10,2% в год [Д. С. Поляков и др., 2021]. Однако реальное бремя ХСН может быть выше, чем показывают текущие данные [B. Vozkurt et al., 2025].

Изучение основных причин развития и прогрессирования ХСН имеет большое значение для профилактики и лечения данного состояния, в связи с чем важно предотвращать и лечить первичные заболевания [T. Yan et al., 2023]. Инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее частой причиной сердечной недостаточности. Развитие и прогрессирование ХСН после ИМ сопряжено со структурными и функциональными изменениями сердца под влиянием нейрогормональной регуляции, воспалительно-иммунной активации и сложных патофизиологических взаимодействий между различными сигнальными молекулами и путями. Знание этих механизмов необходимо как для разработки новых подходов к терапии данного заболевания, так и для профилактики развития его осложнений [D. Gabriel-Costa, 2018; H. Jiang et al., 2023; R. H. G. Schwinger, 2021].

После острого ИМ у пациентов сохраняется повышенный риск смерти и повторных госпитализаций [J. Carberry et al., 2024]. Внедрение персонализированных и точных стратегий профилактики и лечения позволит снизить уровень заболеваемости и смертности от ХСН и тем самым уменьшить общее бремя болезни. Использование объективных показателей может повысить прогностическую точность и облегчить профессиональное информирование об индивидуальном риске пациента. Результаты рискметрии также могут предоставить ценные данные системам здравоохранения для планирования дальнейшего развития и облегчения распределения ресурсов [Y. Yang et al., 2023; T. Ying et al., 2024]. В связи с этим встает необходимость поиска чувствительных, легко воспроизводимых и экономически обоснованных биомаркеров, имеющих неоспоримое клиническое значение для установки диагноза и оценки эффективности проводимой терапии, а также обладающих высокой прогностической значимостью [C. W. Yancy et al., 2017; J. L. Januzzi et al., 2015].

В последние годы широко изучается предиктивная роль деформационных свойств миокарда [B. Э. Олейников и др., 2022; X.-Q. Guan et al., 2024; L. Caunite et al., 2024], а также биомаркеров миокардиального фиброза, эндотелиальной дисфункции и воспаления при ИМ у пациентов с различными фенотипами ХСН [O. С. Донирова и др., 2021; А. А. Скворцов и др., 2019; А. Т. Тепляков и др., 2017; В. В. Тишко и др., 2024; Р. Н. Шепель и др., 2022; X.-Q. Guan et al., 2024; E. Oikonomou et al., 2018; S. Park et al., 2022; D. A. Pascual-Figal et al., 2011; E. Sciatti et al., 2023]. Учитывая, что многие факторы отражают различные патофизиологические оси реакции после перенесенного ИМ, мультимаркерная стратегия может дать значительно больше информации для стратификации риска, чем любой отдельный маркер сам по себе. Недавние исследования показали, что такой подход, включающий оценку маркеров мионекроза, деформации и напряжения миокарда, дисфункции эндотелия и сосудистого воспаления, может иметь аддитивную ценность [M. Dudek et al., 2020; Y. Gerber et al., 2016]. Однако прогностические модели, основанные на этих показателях, обычно не используются в рутинной клинической практике для

руководства терапией или последующего наблюдения [M. Canera et al., 2018; J. Carberry et al., 2024; G. Lippi et al., 2014; T. J. Siddiqi et al., 2022].

Таким образом, актуальным направлением представляется в стратегии ведения и стратификации риска пациентов с ХСН, перенесших ИМ, использование биомаркеров, которые отражают различные пути развития заболевания или являются более чувствительными показателями основной биологии.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день мировое научное сообщество активно занимается вопросами прогнозирования течения ХСН [Ю. А. Дылева и др., 2015; А. Е. Соловьева и др., 2016; I. J. Fuentes-Abolafio et al., 2020; N. R. Jones et al., 2017; N. R. Jones et al., 2019; K. McDowell et al., 2024; S. R. Motiwala et al., 2014]. В последние годы особое внимание уделяется миокардиальному фиброзу как одному из ведущих звеньев патогенеза ХСН и исследованию клинической значимости его биомаркера – растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (sST2). Диагностическая ценность sST2 различается в разных группах пациентов с ХСН, что указывает на важность учета прогностических различий между группами пациентов при мониторинге уровней sST2 в клинической практике [X.-Q. Guan et al., 2024]. Однако убедительных и, главное, однозначных данных по его использованию в качестве предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в реальной исследуемой группе пациентов с ХСН на настоящий момент нет [A. Aimo et al., 2019; L. Vière et al., 2018; X.-Q. Guan et al., 2024; J. L. Januzzi et al., 2015; W. S. Jenkins et al., 2017]. Кроме того, считается, что глобальная продольная деформация (GLS) левого желудочка (ЛЖ) является более чувствительным показателем нарушения систолической функции, чем фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), и имеет дополнительное прогностическое значение [Е. З. Голухова и др., 2022; S. Abou Kamar et al., 2023; S. Janwanishstaporn et al., 2022; P. Janwetchasil et al., 2024]. Однако не установлено, могут ли потенциальные ограничения диагностической ценности GLS влиять на ее предиктивную роль [А. Е. Balinisteanu et al., 2024; G. D. Sanna et al., 2021]. Таким образом, представляется актуальным изучение взаимосвязей показателей миокардиального фиброза и эндотелиальной дисфункции, отражающих различные звенья патогенеза заболевания, у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, и их прогностические возможности в отдаленном периоде наблюдения.

Цель исследования. Оптимизировать подходы к стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, на основании определения состояния функции сосудистого эндотелия и миокардиального фиброза.

Задачи исследования:

1. Оценить функциональное состояние миокарда путем анализа эхокардиографических показателей, включая глобальную продольную сократимость левого желудочка, и биомаркеров, ассоциирующихся с воспалением, эндотелиальной дисфункцией и миокардиальным фиброзом, у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих хроническую сердечную недостаточность с сохранной, промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

2. Изучить особенности функции эндотелия на основании данных лазерной доплеровской флоуметрии, включающих показатели микроциркуляции, амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, тканевой перфузии и нелинейных динамических процессов микроциркуляции, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда и имеющих сохранную, промежуточную и сниженную фракцию выброса левого желудочка.

3. Определить взаимосвязи между показателями функции эндотелия и миокардиального фиброза и выраженностью поражения коронарного русла у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих хроническую сердечную недостаточность.

4. Оценить прогностическую ценность показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза и разработать математическую модель оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда.

Научная новизна. В рамках проспективного когортного исследования изучены ассоциации биомаркеров миокардиального фиброза, воспаления и эндотелиальной дисфункции с клиническими, лабораторными и инструментальными данными при оценке прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда.

Настоящее исследование позволило установить взаимосвязи между прогрессированием дисфункции микроциркуляторного русла и фибротическим ремоделированием. Продемонстрирована диагностическая значимость определения биомаркеров NT-proBNP и sST2 для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции, тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий и структурно-функциональных изменений миокарда.

Определены факторы риска неблагоприятных исходов в течение годового периода наблюдения, отражена возможность использования маркера sST2 в качестве независимого предиктора развития повторных сердечно-сосудистых событий в реальной группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда.

По результатам исследования разработана прогностическая модель (программа ЭВМ), включающая показатели глобальной продольной деформации левого желудочка, выраженности коронарного атеросклероза по шкале Syntax, уровни биомаркеров NT-proBNP и sST2, для оценки риска наступления неблагоприятного кардиоваскулярного события у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным ИМ.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе настоящей работы было установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью повышение уровней sST2 более 36,1 нг/мл и NT-proBNP более 427 пг/мл являются независимыми предикторами развития повторных сердечно-сосудистых событий после перенесенного инфаркта миокарда в годовом периоде наблюдения.

Предложенная модель прогнозирования включает в себя показатели различных звеньев патогенеза хронической сердечной недостаточности, опираясь на сложное взаимодействие морфо-функциональных изменений миокарда, гемомикроциркуляции и эндотелиальной функции, что обеспечивает комплексный подход к диагностике и стратификации рисков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

Разработанная методика может применяться в клинической практике отделений кардиологического профиля и поликлинического звена для своевременного выявления пациентов высокого риска и оптимизации оказания медицинской помощи и профилактических мероприятий. Работа представляет теоретический и практический интерес по направлениям «Терапия», «Кардиология», «Функциональная диагностика».

Результаты исследования и его практические рекомендации также могут быть внедрены в образовательный процесс медицинских университетов страны.

Методология и методы диссертационного исследования. Теоретической и методологической основой настоящего исследования послужили работы зарубежных и отечественных авторов в области изучения базовых и практических аспектов патогенеза хронической сердечной недостаточности, в частности миокардиального фиброза и эндотелиальной дисфункции, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В соответствии с целью и задачами исследования определены его объект и выбрана база современных методов исследования.

Для достижения цели, поставленной в исследовании, были обследованы 96 пациентов с ХСН,

перенесших ИМ. Все участники исследования были разделены на 3 группы: пациенты с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (58 человек), пациенты с ХСН с промежуточной фракцией выброса (25 человек), пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса (13 человек). Минимальный период клинического наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев. По истечении этого периода проводился телефонный опрос пациентов или их ближайших родственников.

В ходе выполнения работы и анализа данных применялись общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования). Математическая обработка результатов проводилась с использованием современных компьютерных технологий и методов статистического анализа. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Нарастание концентраций N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, ассоциируется с прогрессированием фибротического ремоделирования миокарда, микроциркуляторных нарушений и выраженностью коронарного атеросклероза.

2. Уровни растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, более 36,1 нг/мл и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 427 пг/мл у пациентов с хронической сердечной недостаточностью свидетельствуют о возрастающем риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда.

3. Независимыми предикторами отдаленного неблагоприятного исхода являются N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессирующийся геном 2, глобальная продольная деформация левого желудочка и выраженность коронарного атеросклероза, выраженная в баллах по шкале Syntax. Разработанная математическая модель прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов может быть использована для стратификации риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда.

Личное участие автора. Автором лично сформулированы тема, цель и задачи диссертационного исследования, выполнены разработка дизайна и определение методологии представленной работы, курация пациентов, сбор первичных клинических данных и последующее наблюдение за пациентами, освоены техники, использованные для получения и оценки результатов, выполнены анализ и обобщение полученных и литературных данных, статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Полученные результаты исследования составили основу разработанной автором модели прогнозирования и подготовленных в соавторстве 3 программ ЭВМ.

Соответствие заявленным специальностям. Исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология и выполнено согласно плану НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации темы: АААА-А20-120060890050-7 от 08.06.2020 г.).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных данных исследования опирается на достаточный объем первичного клинического материала, современные методы инструментально-лабораторной диагностики и статистической обработки данных с использованием лицензированного компьютерного программного обеспечения в соответствии с

принципами доказательной медицины.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на всероссийских и региональных съездах, конференциях, конгрессах.

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, используются при обучении врачей и студентов на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии СамГМУ, а также внедрены в клиническую практику отделения кардиологии клиники пропедевтической терапии с курсом кардиологии клиник СамГМУ

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ: 6 статей и 3 тезиса в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Получены 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2025613731 от 14 февраля 2025 г.), «Программа с функцией локального сохранения и анализа данных для оценки и прогнозирования кардиоваскулярных рисков в течение года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2025614596 от 24 февраля 2025 г.), «Программа с функцией дистанционной передачи и хранения данных для оценки и прогнозирования сердечно-сосудистых рисков в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2025616242 от 13 марта 2025 г.). Кроме того, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Показатели при хронической сердечной недостаточности у пациентов с дисфункцией эндотелия и миокардиального фиброза, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2024623861 от 02 сентября 2024 г.).

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа структурирована в соответствии с традиционными требованиями. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 46 отечественных и 251 иностранный источник. Работа содержит 21 таблицу и 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования

Проспективное когортное исследование проводилось в городе Самара на базе отделений кардиологии №1 и №2 клиник СамГМУ в период с 2020 по 2023 годы. Проводимое исследование, а также установленная форма добровольного информированного согласия, подписанного пациентами, были одобрены комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

В исследовании приняли участие 96 пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар по экстренным показаниям по поводу острого ИМ. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; документально подтвержденная хроническая сердечная недостаточность I, II и III функциональных классов; наличие острого инфаркта миокарда; проведение коронарографии (КАГ) в течение госпитализации; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: декомпенсированный сахарный диабет (СД); отягощенный

онкологический анамнез; выраженная почечная (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, менее 30 мл/мин/1,73м²) или печеночная недостаточность (повышение уровня печеночных трансаминаз более 5 верхних границ норм или наличие цирроза печени); аортокоронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе; рефрактерная артериальная гипертензия (АГ); гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца; кардиомиопатии различного генеза. Диагноз инфаркта миокарда был установлен согласно действовавшим клиническим рекомендациям. Диагностика хронической сердечной недостаточности осуществлялась на основании рекомендаций РКО и ОССН. Опираясь на клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, все участники были разделены на три группы: группа 1 – 58 (60,4%) пациентов с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$); группа 2 – 25 (26%) пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%); группа 3 – 13 (13,5%) пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($< 40\%$).

Всем пациентам был проведен сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка данных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также результатов КАГ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Исследование общего клинического и биохимического (включая определение уровня кардиоспецифических ферментов, тропонина, липидограммы, СРБ) анализов крови проводилось в рамках рутинной клинической практики. Забор образцов крови для определения уровней NT-proBNP, sST2 и VEGF осуществлялся однократно на третьи сутки госпитализации пациента. Определение концентраций изучаемых биомаркеров выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «NT-proBNP» (производство «Биомедика»), «Presage ST2 Assay» (производство «Critical Diagnostics», США), «Human VEGF-A ELISA Kit (производство Bender MedSystems GmbH», Austria). Оценка тяжести симптомов, клинической картины и проявлений сердечной недостаточности осуществлялась при стабилизации состояния пациентов путем заполнения шкалы оценки клинических состояний (ШОКС) на третьи сутки госпитализации. Инструментальное обследование включало запись ЭКГ в 12 отведениях, проведение эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) с оценкой ФВ ЛЖ и GLS, зон нарушения локальной сократимости, индекса массы миокарда (ИММ ЛЖ), индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС), диастолической функции и внутрисердечной гемодинамики с помощью аппарата Philips iE33 (США). Регистрация показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проведена всем обследуемым на третьи сутки госпитализации анализатором лазерной микроциркуляции «ЛАКК-ОП» (Россия).

Клинический исход оценивался по данным телефонного опроса пациентов или их родственников (в случае наступления летального исхода) через 12 месяцев наблюдения. За первичную комбинированную конечную точку было принято наступление неблагоприятного события – сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу повторного не летального инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН.

Учитывая корреляцию с достижением комбинированной конечной точки исследования, пациенты с хронической сердечной недостаточностью были распределены на группы: в группу А вошли пациенты с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями за отчетный период наблюдения, в группу В – пациенты без повторных кардиоваскулярных событий. Также для всех пациентов проведена оценка случаев плановой реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или АКШ) (Рисунок 1).

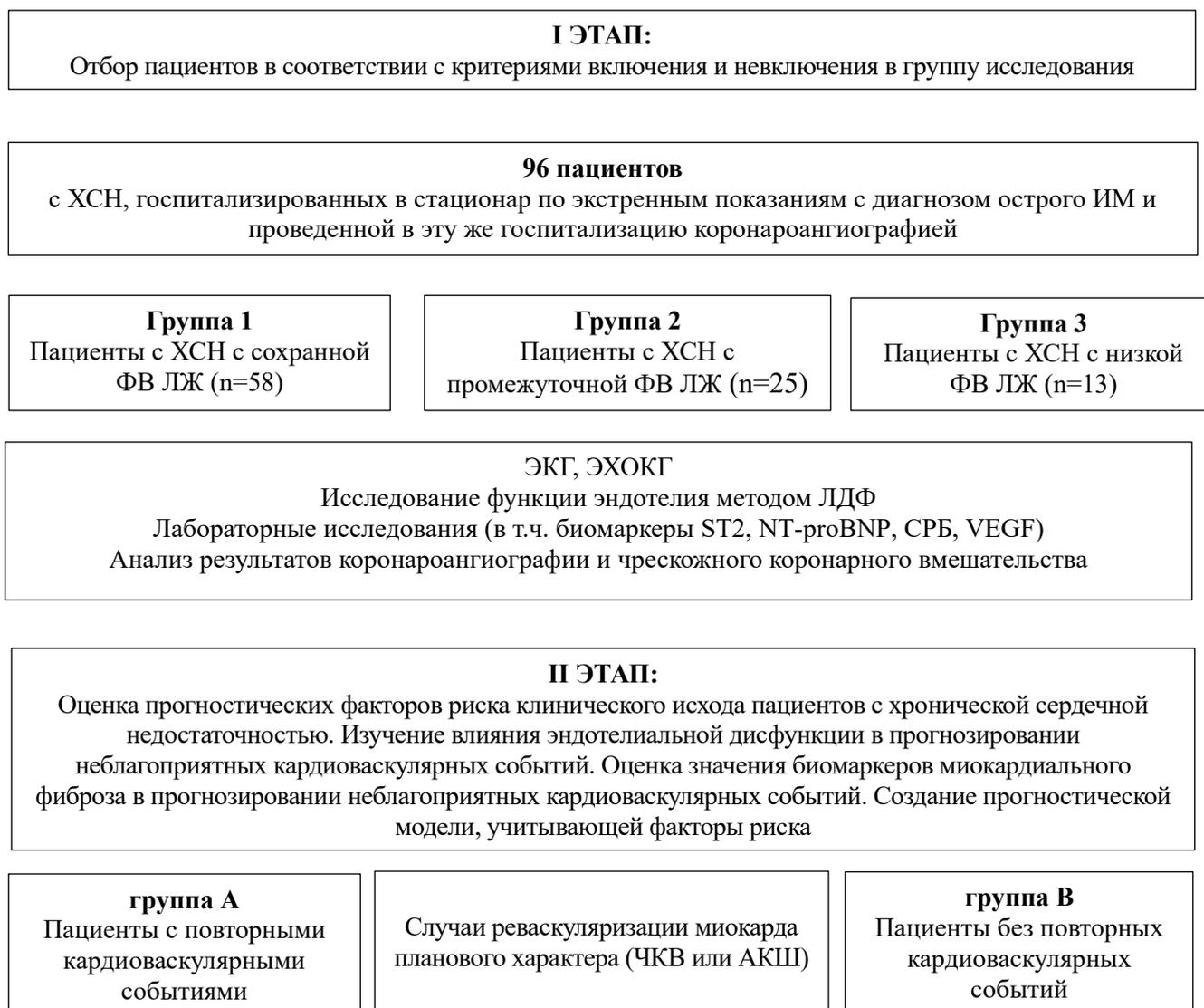


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов (общая когорта и исследуемые группы) представлена в Таблице 1. Среди участников преобладали лица мужского пола – 67,7% (65/96). Медиана возраста обследуемых составила 64,5 (57; 72,3) лет, при этом статистически значимых различий по возрасту участников в группах получено не было. АГ в анамнезе зарегистрирована у 93,8% (90/96) пациентов, ХСН II ФК по NYHA – у 91,7% (88/96), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – у 26% (25/96), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 7,3% (7/96), сахарный диабет – у 18,8% (18/96) участников. В 59 (61,6%) случаях регистрировался Q-не образующий ИМ, в 45 (46,9%) – передняя локализация ИМ. Признаки острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip II–III имели место у 14,6% (14/96) пациентов. У 10 (10,4%) обследуемых регистрировался ритм фибрилляции предсердий (ФП), при этом у 8 из них – как осложнение текущего ИМ.

Исследуемые группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, наличию в анамнезе АГ, СД, ОНМК, ФП. Пациенты группы 3 статистически значимо чаще имели в анамнезе перенесенный ИМ, III ФК по NYHA, в период госпитализации – II–III класс ОСН по Killip, а также более высокий балл по ШОКС.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов (n=96)

Характеристика	Все пациенты (n=96)	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	р
Медиана возраста, лет	64,5 (57; 72,3)	63 (56; 73)	65 (60; 72)	67 (61; 72)	0,611
Пол женский, n (%)	31 (32,3)	22 (37,9)	6 (24)	3 (23,1)	0,403
Пол мужской, n (%)	65 (67,7)	36 (62,1)	19 (76)	10 (76,9)	
II функциональный класс по НУНА, n (%)	88 (91,7)	56 (96,6)	24 (96)	8 (61,5)	0,001 p ₁₋₂ =0,902
III функциональный класс по НУНА, n (%)	8 (8,3)	2 (3,4%)	1 (4)	5 (38,5)	p ₂₋₃ =0,006 p ₁₋₃ <0,001
ОСН по Killip I, n (%)	82 (85,4)	58 (100)	21 (84)	3 (23,1)	<0,001
ОСН по Killip II-III, n (%)	14 (14,6)	0	4 (16)	10 (76,9)	p ₁₋₂ =0,002 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
ИМ без зубца Q, n (%)	59 (61,5)	41 (70,7)	9 (36)	9 (69,2)	0,011
ИМ с зубцом Q, n (%)	37 (38,5)	17 (29,3)	16 (64)	4 (30,8)	p ₁₋₂ =0,003 p ₂₋₃ =0,052 p ₁₋₃ =0,917
ИМ передней локализации, n (%)	45 (46,9)	23 (39,7)	13 (52)	13 (69,2)	0,13
Медиана баллов по ШОКС	5 (3; 6)	4 (3; 5)	6 (5; 6)	9 (8; 10)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,015 p ₁₋₃ <0,001
ПИКС, n (%)	25 (26)	9 (15,5)	7 (28)	9 (69,2)	<0,001 p ₁₋₂ =0,186 p ₂₋₃ =0,015 p ₁₋₃ <0,001
АГ, n (%)	90 (93,8)	55 (94,8)	23 (92)	12 (92,3)	0,714
СД, n (%)	18 (18,8)	8 (13,8)	7 (28)	3 (23,1)	0,287
ОНМК, n (%)	7 (7,3)	2 (3,4)	5 (20)	0	0,026
ФП до ИМ, n (%)	2 (2,1%)	1 (1,7)	1 (4)	0 (0)	0,659
ФП с ИМ, n (%)	8 (8,3)	4 (6,9)	2 (8)	2 (15,4)	

Лечение пациентов в стационаре и назначение препаратов при выписке осуществлялось по действующим клиническим рекомендациям. В соответствии с ними медикаментозная терапия у пациентов на момент включения в исследование содержала: антиагреганты, бета-блокаторы, антикоагулянты, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, агонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики, блокаторы кальциевых каналов. При изучении частоты назначения лекарственной терапии установлено, что блокаторы кальциевых каналов значительно чаще назначались пациентам 1 и 2 групп по сравнению с пациентами 3 группы (p=0,003 и p=0,022 соответственно). Частота назначения петлевых диуретиков возрастала при снижении ФВ ЛЖ, составив 100% (13/13) у пациентов 3 группы. По частоте назначения других препаратов, включая двойную

антиагрегантную терапию, статистически значимых различий между группами не выявлено. Пероральные антикоагулянты получали все пациенты с зарегистрированным ритмом ФП. Лабораторные показатели изучались с помощью стандартных реактивов в локальной лаборатории. Статистических различий по показателям общего клинического анализа крови, липидограммы, ионограммы, уровням кардиоспецифических ферментов, печеночных трансаминаз, креатинина и расчетной СКФ выявлено не было. Однако пациенты группы 3 имели статистически значимо более высокие уровни мочевины по сравнению с лицами группы 1 ($p=0,012$) и группы 2 ($p=0,048$).

У всех участников исследования на основании данных КАГ, выполненной в течение 24 часов с момента госпитализации, было оценено текущее состояние коронарного русла. С учетом клинической и ангиографической картины, а также согласия пациента определялась хирургическая тактика и сроки проведения вмешательства (АКШ и/или стентирование симптом-зависимой артерии). Реваскуляризация в госпитальном периоде выполнена в 63,5% ($n=61$) случаев, при этом по частоте проведения первичного ЧКВ, а также необходимости проведения АКШ (25% (24/96) случаев) и второго этапа ЧКВ (35,4% (34/96) случаев) исследуемые группы не различались. Дальнейшее консервативное ведение было рекомендовано в 38 (39,6%) случаях, из них в 19 (31,2%) – по результатам первичного ЧКВ.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Критическим для дальнейшего анализа был принят уровень значимости (p) 0,05. Оценка нормальности распределения выполнялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка для одной выборки. Ввиду отсутствия нормальности распределения в исследуемых группах для дальнейшего статистического анализа применялись непараметрические методы. Описательные статистики представлены в виде абсолютной (n) и относительной (%) частот для качественных переменных, медианы (Me) с интерквартильным размахом ($Q1; Q3$) – для количественных переменных. Для изучения ассоциации категориальных переменных применялся Хи-квадрат (χ^2) Пирсона; в случаях, когда условия использования традиционного критерия для категориальных переменных были нарушены, использовался точный критерий Фишера. Межгрупповые различия между двумя независимыми выборками для количественных переменных оценивались с помощью U-критерия Манна–Уитни; между тремя и более – с помощью критерия Краскела–Уоллиса с применением в качестве *post hoc* метода для попарных сравнений теста Данна. При проведении множественных попарных сравнений для контроля инфляции частоты ошибок I рода учитывались поправки для уровня p по методу Бонферрони и Холма. Сравнение взаимосвязей между количественными переменными выполнялось с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Установление прогностических факторов наступления повторных сердечно-сосудистых событий осуществлялось с помощью однофакторного регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) и определением его 95% доверительного интервала (ДИ). Прогнозирование критериев в исследовании оценивалось также при выполнении ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристическая кривая), в ходе которого вычислялись показатели площади под кривой (Area Under Curve, AUC). Качество предиктора определялось по значению AUC следующим образом: 0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее, 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Пошаговый отбор предикторов в прогностические модели осуществлялся с использованием информационного критерия Акаике. Отобранные предикторы включались в многофакторную логистическую регрессионную модель без взаимодействий. В качестве метрик качества модели оценивали псевдо- R^2 Найджелкерке и коэффициент DXY Соммерса и C-индекс (AUC), в том числе оценивались метрики, скорректированные на потенциальное переобучение с использованием непараметрического бутстрепа ($B=1000$). Кроме того, производилось определение оптимального порогового значения для предсказанной вероятности с использованием J-статистики Юдена и оценка

точности, чувствительности, специфичности и прогностические ценности положительного и отрицательного результата с соответствующими 95% ДИ.

Результаты исследования

Всем пациентам в течение первых 24 часов с момента поступления в стационар была проведена оценка структурно-функционального состояния миокарда на основании данных трансторакальной ЭХОКГ, а на третьи сутки госпитального периода – speckle-tracking ЭХОКГ (Таблица 2). Были получены статистически значимые различия во всех трех группах по показателю GLS ($p < 0,001$). Пациенты 3 группы имели статистически значимо более высокие показатели индекса массы миокарда ($p = 0,019$), индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ($p < 0,002$), объема левого предсердия (ЛП) ($p = 0,001$), величины базального диаметра выводного тракта ЛЖ ($p = 0,02$), индексированных объемов ЛП (ИО ЛП) ($p = 0,019$) и правого предсердия (ИО ПП) ($p = 0,019$), скорости трикуспидальной регургитации ($V_{тр}$) ($p < 0,001$), а также более низкие показатели средней скорости раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана (e' латеральный) ($p = 0,01$) по сравнению с пациентами 1 группы. Аналогичные результаты были получены у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы в отношении ИНЛС ($p < 0,001$), объема ЛП ($p = 0,004$), e' латеральный ($p = 0,039$), ИО ЛП ($p = 0,001$), $V_{тр}$ ($p = 0,02$). У пациентов 2 и 3 групп статистически значимо чаще диагностировалась диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД ЛЖ) по сравнению с пациентами 1 группы ($p < 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно). Установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между ФВ ЛЖ и величиной GLS ($R = 0,58$, $p < 0,001$), показателями e' медиальный и e' латеральный ($R = 0,34$, $p < 0,001$ и $R = 0,4$, $p < 0,001$ соответственно); отрицательные – с ИММ ($R = -0,33$, $p < 0,001$), ИНЛС ($R = -0,77$, $p < 0,001$), объемом ЛП ($R = -0,35$, $p < 0,001$). Величина GLS положительно коррелировала с e' медиальный ($R = 0,28$, $p = 0,006$) и e' латеральный ($R = 0,41$, $p < 0,001$) и отрицательно – с ИО ЛП ($R = -0,39$, $p < 0,001$), ИО ПП ($R = -0,25$, $p = 0,013$) и $V_{тр}$ ($R = -0,3$, $p = 0,003$). Кроме того, установлены отрицательные ассоциации между величиной ФВ ЛЖ и частотой выявления ДД ЛЖ ($R = -0,5$, $p < 0,001$), а также степенью ДД ЛЖ и величиной GLS ($R = -0,43$, $p < 0,001$).

Таблица 2 – Результаты эхокардиографического исследования

Показатель	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
ФВ ЛЖ, %	55,5 (53; 58)	46 (45; 48)	36 (33; 37)	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,138$ $p_{1-3} < 0,001$
GLS, %	19,45 (17,8; 20,3)	17 (16; 18,2)	15,1 (14,9; 16,5)	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$
ИНЛС	1,1 (1; 1,2)	1,5 (1,4; 1,7)	2,2 (1,8; 2,4)	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,087$ $p_{1-3} < 0,001$

Объем ЛП, мл	58 (52; 68)	64 (63; 85)	79 (63; 86)	<0,001 p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,421 p ₁₋₃ =0,001
ИО ЛП, мл/м ²	31,8 (28; 37,1)	35 (34; 46)	37 (36; 44)	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,999 p ₁₋₃ =0,01
ИО ПП, мл/м ²	25 (22; 28)	27 (23,4; 30)	28,9 (26,2; 33,4)	0,013 p ₁₋₂ =0,269 p ₂₋₃ =0,626 p ₁₋₃ =0,019
V _{тр} , м/с	2,31 (2,1; 2,6)	2,53 (2,3; 2,85)	2,78 (2,52; 3)	<0,001 p ₁₋₂ =0,02 p ₂₋₃ =0,269 p ₁₋₃ <0,001
Наличие ДД ЛЖ, n (%)	25 (43,1)	21 (84)	11 (84,6)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,961 p ₁₋₃ =0,007

При оценке показателей микроциркуляции было установлено, что в группах по мере снижения ФВ ЛЖ наблюдается статистически значимое уменьшение показателя микроциркуляции (ПМ), коэффициента вариации кровотока (Kv), индекса дыхательной пробы (ИДП), значений амплитуд эндотелиальных (Aэ), миогенных (Ам) и нейрогенных (Ан) колебаний кровотока, показателя Херста (R/S), относительной энтропии (H0), корреляционной размерности фазового портрета (D2), относительной перфузионной сатурации кислорода в кровотоке (Sm) и удельного потребления кислорода в тканях (I), а также повышение резерва капиллярного кровотока (РКК) по данным окклюзионной пробы. Были установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между ФВ ЛЖ и ПМ (R=0,35, p<0,001), Kv (R=0,38, p<0,001), ИДП (R=0,53, p<0,001), показателями Aэ, Ан и Ам (R=0,45, p<0,001; R=0,55, p<0,001 и R=0,72, p<0,001 соответственно), Sm (R=0,57, p<0,001), R/S (R=0,61, p<0,001), H0 (R=0,45, p<0,001) и D2 (R=0,81, p<0,001). Отрицательные корреляционные связи установлены между ФВ ЛЖ и РКК (R=-0,72, p<0,001). При проведении сравнительного анализа было установлено, что при снижении ФВ ЛЖ у пациентов наблюдалось статистически значимое нарастание концентраций NT-proBNP и sST2 (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследований концентрации биомаркеров в зависимости от ФВ ЛЖ

Биомаркер	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
СРБ, мг/л	16,3 (9,6; 25,9)	20,1 (13,8; 29,7)	19,5 (11,8; 25,8)	0,407
NT-proBNP, пг/мл	277,4 (11,5; 675,8)	677 (434,9; 1293,9)	1647,2 (810,2; 1972,4)	<0,001 p ₁₋₂ =0,006 p ₂₋₃ =0,019 p ₁₋₃ <0,001

sST2, нг/мл	29,1 (22; 37)	38,3 (33,2; 48,2)	56,5 (44,6; 67,1)	<0,001 p ₁₋₂ =0,005 p ₂₋₃ =0,01 p ₁₋₃ <0,001
VEGF, пг/мл	360,5 (189; 516)	296 (148; 389)	247,5 (197,5; 327)	0,191

Корреляционный анализ показал наличие у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, значимых положительных ассоциаций между уровнями sST2, СРБ и NT-proBNP. Кроме того, были установлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи концентраций NT-proBNP и sST2 с ФВ ЛЖ и показателем GLS, а также положительные взаимосвязи с ИММ ЛЖ, ИНЛС, ИО ЛП и ИО ПП, величиной систолического давления в легочной артерии, V_{тр}, развитием и степенью ДД ЛЖ. Концентрация СРБ статистически значимо отрицательно коррелировала с показателем GLS. Таким образом, увеличение размеров полостей сердца, выраженности систолической и диастолической дисфункции ЛЖ ассоциировалось с повышением уровней NT-proBNP и sST2, что можно объяснить высокой чувствительностью указанных биомаркеров к гемодинамическому стрессу и ишемии. При оценке взаимосвязей между уровнями изучаемых биомаркеров с параметрами микроциркуляторного русла выявлены статистически значимые отрицательные ассоциации между NT-proBNP и sST2 и такими показателями микроциркуляции, как ПМ, Kv, Ам, Ан, Аэ, Н0, R/S и D2. Однако взаимосвязей уровня СРБ с исследуемыми показателями микроциркуляции установлено не было. Таким образом, обратные взаимоотношения между концентрациями NT-proBNP и sST2 с показателями амплитудно-частотного спектра колебаний в сосудах микроциркуляторного русла и тканевой перфузии, а также дисперсией регуляторных механизмов демонстрируют связь нарушений микроциркуляции с эндотелиальной дисфункцией, как ключевых звеньев патогенеза сердечной недостаточности. Следует отметить, что в настоящем исследовании не обнаружено связей между концентрацией VEGF и морфофункциональными показателями миокарда, а также параметрами оценки состояния микроциркуляторного русла.

По результатам ангиографического исследования 76,9% (10/13) пациентов 3 группы имели многососудистое поражение коронарного русла, у 38,5% (5/13) выявлено поражение ствола левой коронарной артерии (стЛКА). У 5,2% (3/58) пациентов 1 группы при проведении КАГ не было выявлено значимого поражения коронарных артерий, однососудистое поражение коронарного русла диагностировано у 15,5% (9/58) пациентов. При этом статистически значимых отличий в отношении количества пораженных коронарных артерий и частоты поражения стЛКА между группами не выявлено. При сравнительном анализе было установлено, что пациенты 3 группы имели статистически значимо более высокие баллы по шкале Syntax (38 (35; 47)) по сравнению с пациентами 1 и 2 групп (17,5 (12; 35) p<0,001 и 28 (16; 37), p=0,015 соответственно), однако статистически значимых отличий в отношении данного показателя между последними двумя группами выявлено не было (p=0,209). При оценке взаимосвязей эхокардиографических показателей с тяжестью поражения коронарного русла, оцененной по шкале Syntax, были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи последней с ФВ ЛЖ (R = -0,31, p=0,002) и показателем GLS (R=-0,73, p<0,001). Анализ взаимосвязей параметров микроциркуляторного русла с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий продемонстрировал наличие статистически значимых отрицательных ассоциаций между количеством баллов по шкале Syntax и Kv (R=-0,3, p=0,003), амплитудными показателями колебаний микрокровотока в эндотелиальном (R=-0,29, p=0,004), нейрогенном (R=-0,27, p=0,008) и миогенном (R=-0,27, p=0,009) частотных диапазонах, R/S (R=-0,2, p=0,045) и D2 (R=-0,2, p=0,045), а также наличие положительной ассоциации с величиной РКК (R=0,29, p=0,005). Кроме того, было установлено, что имеются статистически значимые положительные корреляционные связи между оценкой по шкале Syntax

и концентрациями СРБ ($R=0,32$, $p=0,002$), NT-proBNP ($R=0,71$, $p<0,001$) и sST2 ($R=0,77$, $p<0,001$). В ходе проведенного анализа также были установлены обратные взаимосвязи между количеством пораженных коронарных артерий и Kv ($R=-0,36$, $p<0,001$), Ан ($R=-0,24$, $p=0,019$). При этом статистически значимых ассоциаций количества пораженных артерий со структурно-функциональными характеристиками миокарда, иными параметрами микроциркуляторного русла и концентрациями исследуемых биомаркеров выявлено не было. Сравнительный анализ показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза в зависимости от наличия поражения стЛКА продемонстрировал, что пациенты с поражением стЛКА имели статистически значимо меньшие показатели Ан (0,52 пф.ед. (0,49; 0,56) против 0,56 пф.ед. (0,53; 0,6), $p=0,009$) и Ам (0,4 пф.ед. (0,37; 0,47) против 0,49 пф.ед. (0,41; 0,55), $p=0,01$) и статистически значимо более высокий показатель РКК (131,2% (126,2; 133,2) против 126,8% (124,2; 130,2), $p=0,01$). Уровни исследуемых биомаркеров у пациентов с наличием и отсутствием поражения стЛКА не различались.

В годовом периоде наблюдения была проведена оценка частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Таблица 4), к которым были отнесены госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН, развитие ОНМК или повторного ИМ, сердечно-сосудистая смерть. Также оценивалась частота проведения плановой реваскуляризации (ЧКВ, АКШ). При этом случаев госпитальной летальности в период индексного события зарегистрировано не было. Пациенты с низкой ФВ ЛЖ в течение года характеризовались наиболее высокой частотой развития повторных сердечно-сосудистых событий (92,3% – 12/13) по сравнению с пациентами с промежуточной (52% (13/25), $p=0,03$) и сохранной ФВ ЛЖ (32,8% (19/58), $p<0,001$). Также имелась четкая тенденция к увеличению случаев госпитализаций по поводу развития повторных ИМ в 3 группе. Кроме того, пациенты 2 и 3 групп значимо чаще госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН по сравнению с пациентами 1 группы ($p<0,001$ и $p=0,008$ соответственно). Смертность в течение года зарегистрирована только в группе пациентов с низкой ФВ ЛЖ, составив 15,4% (2/13). Кроме того, в указанной группе прослеживалась тенденция к более частому проведению плановых реваскуляризации, в частности АКШ.

Таблица 4 – Клинические исходы в течение 12 месяцев в зависимости от сохранности систолической функции ЛЖ

Показатели	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	Р
Смерть, n (%)	0	0	2 (15,4)	0,001 $p_{1-2}=1$ $p_{2-3}=0,043$ $p_{1-3}=0,002$
Повторный ИМ, n (%)	5 (8,6)	0	3 (23,1)	0,05
ОНМК, n (%)	1 (1,7)	0	1 (7,7)	0,276
Прогрессирующая стенокардия, n (%)	5 (8,6)	3 (12)	0	0,443
Декомпенсация СН, n (%)	8 (13,8)	10 (40)	6 (46,2)	0,007 $p_{1-2}=0,008$ $p_{2-3}=0,715$ $p_{1-3}<0,001$
Комбинированная конечная точка (ККТ), n (%)	19 (32,8)	13 (52)	12 (92,3)	<0,001 $p_{1-2}=0,14$ $p_{2-3}=0,03$ $p_{1-3}<0,001$

При оценке влияния клинико-anamnestических характеристик на вероятность развития повторных сердечно-сосудистых событий (комбинированной конечной точки) в течение года после индексного ИМ статистически значимых ассоциаций выявлено не было. Высокий балл по ШОКС ассоциировался с увеличением вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ на 44% ($p=0,001$) и проведения плановой реваскуляризации на 23% ($p=0,05$). При анализе ассоциации эхокардиографических показателей и результатов КАГ с клиническими исходами статистически значимыми предикторами развития повторных сердечно-сосудистых событий были ФВ ЛЖ (включая размеры ЛЖ), GLS, ИММ ЛЖ, ИНЛС, величина базального диаметра ВТ ЛЖ и $V_{тр}$, наличие ДД ЛЖ и количество баллов по шкале Syntax. Шансы развития повторных сердечно-сосудистых событий были связаны с такими показателями микроциркуляции, как Аэ (ОШ для увеличения показателя на 0,1 единицы – 0,58 (95% ДИ: 0,37; 0,88), $p=0,013$), Ан (ОШ для увеличения показателя на 0,1 единицы – 0,32 (95% ДИ: 0,14; 0,67), $p=0,004$), Ам (ОШ для увеличения показателя на 0,1 единицы – 0,52 (95% ДИ: 0,32; 0,8), $p=0,004$), ИДП, РКК, R/S (ОШ для увеличения показателя на 0,1 единицы – 0,62 (95% ДИ: 0,39; 0,96), $p=0,036$) и D2 (ОШ для увеличения показателя на 0,1 единицы – 0,68 (95% ДИ: 0,46; 0,97), $p=0,039$). Предикторами отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий также являлись величина СКФ, рассчитанная по формуле СКД-EPI, уровни глюкозы, СРБ, NT-proBNP и sST2. При проведении ROC-анализа для sST2 и NT-proBNP в отношении развития комбинированной конечной точки были определены оптимальные пороговые значения («cut-off») с определением их чувствительности и специфичности и расчетом площади под ROC-кривой (AUC) (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты ROC-анализа одинарных моделей для sST2 и NT-proBNP в отношении развития комбинированной конечной точки

Показатель	sST2, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
Точка отсечения	36,1	427
Чувствительность, %	88,5	68,2
Специфичность, %	68,2	90,4
AUC ($\pm 95\%$ ДИ)	0,89 (0,82; 0,95)	0,9 (0,84; 0,96)
p	<0,001	<0,001

При превышении оптимальных пороговых значений ОШ для NT-proBNP составило 33,7 (95% ДИ: 9,03; 125,8), $p<0,001$; для sST2 – 16,77 (95% ДИ: 6,08; 46,27), $p<0,001$.

Для прогнозирования риска развития повторных сердечно-сосудистых событий была разработана математическая модель с использованием пошагового отбора предикторов, показавших свою значимость в развитии комбинированной конечной точки по данным однофакторного анализа, а также предикторов, имеющих доказательную базу в отношении рискметрии, с исключением на основании информационного критерия Акаике. В анализ были включены все предикторы, показавшие свою значимость по результатам однофакторного анализа, а также факторы, имеющие обширную доказательную базу в отношении предиктивной способности (возраст пациента, пол, наличие в анамнезе СД и ПИКС, вид ИМ и тяжесть ОСН по классификации Killip, количество пораженных коронарных артерий, уровни ОХС и ЛПНП).

В конечную модель (Таблица 6) вошли такие факторы, как величина GLS, количество баллов по шкале Syntax, концентрации NT-proBNP и sST2.

Таблица 6 – Коэффициенты в полученной модели прогнозирования риска развития повторных сердечно-сосудистых событий

Предиктор	β (SE)	ОР	95% ДИ	p	VIF
Свободный член	1,32	-	-	-	-
NT-proBNP, нг/мл	0,012	2,9	1,45; 5,1	0,018	1,34
GLS, %	-0,74	0,51	0,39; 0,72	0,032	1,27
Syntax, баллы	0,13	3,05	2,2; 6,8	0,002	1,05
sST2, нг/мл	0,15	3,3	1,65; 7,51	0,041	1,08

Полученная модель характеризовалась значением псевдо- R^2 Найджелкерке равным 0,7 (скорректированное значение – 0,66), коэффициентом D_{XY} Соммерса равным 0,89 (скорректированное значение – 0,86) и AUC равным 0,94 (95% ДИ: 0,89–0,97) (скорректированное значение – 0,93) (Рисунок 2).

При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности события 60% полученная модель характеризовалась 87,5% (95% ДИ: 84,2; 91,3) точностью, 81,8% (95% ДИ: 72,6; 90,8) чувствительностью и 92,3% (95% ДИ: 87,8; 98,1) специфичностью. Прогностическое значение положительного результата составило 93,5% (95% ДИ: 83,9; 96,4).

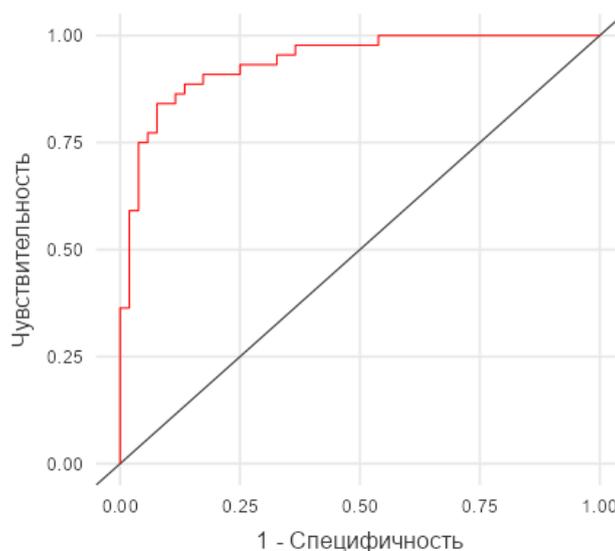


Рисунок 2 – ROC-кривая для предсказаний, полученных с использованием модели

По итогам многофакторного регрессионного анализа нами выведено уравнение регрессии по следующей математической формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-(B_0 + B_1 \cdot x_1 + B_2 \cdot x_2 + B_3 \cdot x_3 + B_4 \cdot x_4)}), \text{ где}$$

e – основание натурального логарифма (2,718);

B_0 – константа (1,32);

B_1 – коэффициент для NT-proBNP (0,012);

B_2 – коэффициент для GLS (-0,74);

B_3 – коэффициент для количества баллов по Syntax (0,13);

B_4 – коэффициент для sST2 (0,15);

x_1 – концентрация NT-proBNP, нг/мл;

x_2 – величина GLS, %;

x_3 – количество баллов по шкале Syntax;

x_4 – концентрация sST2, нг/мл;

Таким образом, данное уравнение может быть записано как:

$$P=1/(1+e^{-(1,32+0,012*x_1-0,74*x_2+0,13*x_3+0,15*x_4)}).$$

Для удобства применения представленной формулы на ее основании был разработан калькулятор расчета вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН в течение года после перенесенного ИМ. Разработанная нами модель включает факторы, отражающие различные звенья патогенеза ИБС в целом и ХСН в частности: GLS – как показатель деформационных свойств и систолической функции миокарда; количество баллов по Syntax – как количественная оценка анатомических особенностей коронарных артерий и тяжести атеросклеротического процесса; NT-proBNP – как показатель выраженности функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы; sST2 – как показатель фибротической и воспалительной активности. В клинической практике такой комплексный подход к прогнозированию неблагоприятного течения заболевания у лиц с ХСН, перенесших ИМ, позволит персонализировать и в значительной мере повысить эффективность проводимого лечения и профилактических мероприятий, а также улучшить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка ассоциируется со снижением глобальной продольной деформации ($p<0,001$), увеличением индекса нарушения локальной сократимости ($p<0,001$), индекса массы миокарда ($p<0,001$), базального диаметра выносящего тракта левого желудочка ($p=0,02$) и размеров левого предсердия ($p<0,001$), повышением систолического давления в легочной артерии ($p<0,001$), а также ростом частоты выявления диастолической дисфункции левого желудочка ($p<0,001$), что отражает процессы фибротического ремоделирования миокарда.

2. Выраженность систолической дисфункции определяет степень выявляемых нарушений микроциркуляции: величина фракции выброса левого желудочка находится в прямой зависимости с показателем микроциркуляции ($p<0,001$), коэффициентом вариации ($p<0,001$), резервом капиллярного кровотока ($p<0,001$), показателями индекса дыхательной пробы ($p<0,001$), амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии ($p<0,001$), нелинейных динамических процессов микроциркуляции ($p<0,001$) и тканевой перфузии ($p<0,001$).

3. Пациенты со сниженной фракцией выброса левого желудочка имеют статистически значимо более высокие концентрации NT-proBNP и sST2 по сравнению с пациентами с промежуточной ($p=0,019$ и $p=0,01$ соответственно) и сохранной ($p<0,001$ для обоих биомаркеров) фракцией выброса. Нарастание уровней NT-proBNP и sST2 ассоциируется со снижением глобальной продольной деформации левого желудочка ($p<0,001$ в обоих случаях), показателей амплитудно-частотного спектра колебаний в сосудах микроциркуляторного русла, тканевой перфузии и дисперсии регуляторных механизмов ($p<0,05$ во всех случаях), а также с увеличением индексов объема левого ($p<0,001$ в обоих случаях) и правого ($p=0,023$ и $p=0,04$ соответственно) предсердий и степени диастолической дисфункции левого желудочка ($p<0,001$ в обоих случаях), что отражает связь указанных биомаркеров с патологическим ремоделированием миокарда и эндотелиальной дисфункцией.

4. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных сосудов, оцененная по шкале Syntax, ассоциируется со снижением фракции выброса левого желудочка ($p=0,002$) и глобальной продоль-

ной деформации ($p < 0,001$), коэффициента вариации кровотока ($p = 0,003$), амплитудных показателей колебаний микровотока в эндотелиальном ($p = 0,004$), нейрогенном ($p = 0,008$) и миогенном ($p = 0,009$) частотных диапазонах, индекса Херста ($p = 0,045$) и корреляционной размерности фазового портрета ($p = 0,045$), а также с увеличением резерва капиллярного кровотока ($p = 0,005$) и повышением уровней СРБ ($p = 0,002$), NT-proBNP ($p < 0,001$) и sST2 ($p < 0,001$).

5. Частота развития комбинированной конечной точки (смерть и не смертельные сердечно-сосудистые события) в течение ближайших 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, в группах с сохранной, промежуточной и низкой фракцией выброса составила 32,8%, 52% и 92,3% соответственно ($p < 0,001$). Пороговые значения в отношении нарастания риска развития комбинированной конечной точки для NT-proBNP и sST2 составили 427 пг/мл и 36,1 нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

6. Разработанная модель оценки риска неблагоприятного течения заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда включает такие факторы, как уровни NT-proBNP и sST2, величину глобальной продольной деформации левого желудочка и количество баллов по шкале Syntax, и характеризуется 87,5% точностью, 81,8% чувствительностью и 92,3% специфичностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда целесообразно проведение speckle-tracking эхокардиографии с оценкой глобальной продольной деформации левого желудочка и определение уровня sST2 для раннего выявления пациентов высокого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий с целью обеспечения персонализированного подхода к лечебно-профилактическим мероприятиям и интенсификации наблюдения.

2. Пациентов с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда, имеющих повышение уровней NT-proBNP более 427 пг/мл и/или sST2 более 36,1 нг/мл, следует относить к группе высокого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 12 месяцев с необходимостью более частого мониторинга клинического состояния, своевременной коррекции (интенсификации) медикаментозной терапии и реваскуляризации.

3. Для стратификации рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, целесообразно использование калькулятора (программы ЭВМ) на основе предложенной модели прогнозирования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение дальнейших исследований в представленной области будет способствовать не только совершенствованию малоинвазивных методик определения фибротических изменений миокарда на основе определения биомаркеров, но и значительному расширению возможностей прогнозирования развития патологического ремоделирования, что, в свою очередь, позволит оптимизировать подходы к интенсификации лечебно-профилактических мероприятий и улучшить качество жизни пациентов с ХСН. Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязей маркеров миокардиального фиброза, эндотелиальной дисфункции и воспаления с нарушениями на уровне микроциркуляторного русла как возможной терапевтической мишени у пациентов с ХСН высокого риска неблагоприятного течения заболевания.

Также требует дальнейшего изучения предиктивная роль показателей микроциркуляции у пациентов с различными фенотипами ХСН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трусов, Ю. А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / Ю. А. Трусов, А. А. Зинкина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 12. – С. 231-237. **(Перечень ВАК, К3)**

2. Трусов, Ю. А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / Ю. А. Трусов // Форум молодых кардиологов «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях». Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7S. – С. 21-22.

3. Трусов, Ю. А. Значение эндотелиальной дисфункции и миокардиального фиброза в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / Ю. А. Трусов // Российский национальный конгресс кардиологов 2024. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S. – С. 286-287.

4. Трусов, Ю. А. Прогностическое значение показателей эхокардиографии и коронарной ангиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 6. – С. 44. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33857> (дата обращения: 21.09.2025) **(Перечень ВАК, К2)**

5. Трусов, Ю. А. Влияние эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда / Ю. А. Трусов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2025. – Т. 25, № 3. – С.22-27. **(Перечень ВАК, К3)**

6. Трусов, Ю. А. Диагностическая значимость биомаркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального фиброза у пациентов с разной степенью ХСН после перенесенного инфаркта миокарда / Ю. А. Трусов, К. М. Богданов, А. С. Сустретов, Ю. В. Щукин // Клинический разбор в общей медицине. – 2025. – Т. 6, № 8. – С. 69-77 **(Перечень ВАК, К3, Scopus)**

7. Трусов, Ю. А. Прогнозирование неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин, Л. В. Лимарева // Наука и инновации в медицине. – 2025. – Т. 10, № 2. – С. 119-127. **(Перечень ВАК, К2)**

8. Трусов, Ю. А. Прогностическое значение показателей эхокардиографии и коронарной ангиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда / Ю. А. Трусов // Материалы XII Форума Молодых кардиологов Российского кардиологического общества с международным участием «Кардиология: на стыке Европы и Азии», 30 – 31 мая 2025 года, Самара. Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 7S. – С. 21.

9. Трусов, Ю. А. Связь показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с острым инфарктом миокарда / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин, А. А. Зинкина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025 –Т. 14, № 4. – С. 37-46. **(Перечень ВАК, К2, Scopus)**

Патенты РФ на изобретения, программы для ЭВМ и рационализаторские предложения

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623861 Российская Федерация «Показатели при хронической сердечной недостаточности у пациентов с дисфункцией эндотелия и миокардиального фиброза, перенесших инфаркт миокарда» : № 2024623637 : заявл. 21.08.2024 : опубл. 02.09.2024 / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин, А. А. Зинкина.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025613731 Российская Федерация «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» : заявл. 14.01.2025 : опубл. 14.02.2025 / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025614596 Российская Федерация «Программа с функцией локального сохранения и анализа данных для оценки и прогнозирования кардиоваскулярных рисков в течение года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» : заявл. 14.02.2025 : опубл. 24.02.2025 / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин.

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025616242 Российская Федерация «Программа с функцией дистанционной передачи и хранения данных для оценки и прогнозирования сердечно-сосудистых рисков в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» : заявл. 26.02.2025 : опубл. 13.03.2025 / Ю. А. Трусов, Ю. В. Щукин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – Area Under the Curve

D2 – корреляционная размерность фазового портрета

GLS – global longitudinal strain, глобальная продольная деформация

H0 – относительная энтропия

NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

R/S – показатель Херста

ROC – receiver operating characteristic

sST2 – растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов

АГ – артериальная гипертензия

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ВТ – выводной тракт

ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ИДП – индекс дыхательной пробы

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости

ИО ЛП – индексированный объем левого предсердия

ИО ПП – индексированный объем правого предсердия

КАГ - коронароангиография

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПМ – показатель микроциркуляции

РКК – резерв капиллярного кровотока

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

стЛКА – ствол левой коронарной артерии

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭХОКГ – эхокардиография